

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von  
Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig Maximilians Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Postnatale Hyponatriämie von Neugeborenen  
bei Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom in  
der Schwangerschaft**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Juliane Sophie Napp  
aus Breisach am Rhein  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Franz Kainer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Stefan Hutter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

**Meinem geliebten Vater**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 HYPERTENSIVE SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN</b>	<b>1</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIE & KLASSIFIKATION	1
1.2. RISIKOFAKTOREN	4
1.3. PATHOPHYSIOLOGIE	7
1.4. KLINISCHE SYMPTOMATIK	14
1.5. DIAGNOSTIK	15
1.6. PRÄVENTION	17
1.7. THERAPIE & PROGNOSE	18
<b>2 NATRIUM</b>	<b>22</b>
2.1. WASSERHAUSHALT IM KÖRPER – SPEZIELL BEI NEUGEBORENE	22
2.2. NATRIUMHAUSHALT – SEINE BEDEUTUNG FÜR DIE KINDLICHE ENTWICKLUNG	24
2.3. HYPONATRIÄMIE	27
2.3.1. DEFINITION & KLASSIFIKATION	27
2.3.2. KLINIK	29
2.3.3. DIAGNOSTIK	30
2.3.4. THERAPIE	31
<b>3 FORSCHUNGSSTAND &amp; HYPOTHESENFORMULIERUNG</b>	<b>34</b>
<b>4 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>35</b>
4.1. STUDIENDESIGN	35
4.1.1. STUDIENTYP	35
4.1.2. STUDIENPOPULATION	35
4.1.3. ZIELPARAMETER	36
4.2. DATENERHEBUNG	36
4.3. DATENVERARBEITUNG	38
4.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG	38
<b>5 ERGEBNISSE</b>	<b>39</b>
5.1. PATIENTENKOLLEKTIV	39
5.2. KLINISCHE DATEN DER STUDIENPOPULATION	41
5.3. PARAMETER DER ERSTVERSORGUNG	44
5.4. EINFLUSSGRÖßEN AUF DEN NATRIUMWERT – BEIDE MESSMETHODEN	53
5.4.1. ALTER DER MUTTER	53
5.4.2. MESSMETHODE	53
5.5. EINFLUSSGRÖßEN AUF DEN NATRIUMWERT – BGA	53
5.5.1. ALTER DER MUTTER	54
5.5.2. GESTATIONSALTER	54
5.5.3. GESCHLECHT	54
5.5.4. ENTBINDUNGSMODUS	54
5.5.5. GEBURTSRISIKO	55
5.5.6. GEBURTSGEWICHT	56
<b>6 DISKUSSION</b>	<b>57</b>
6.1. ERGEBNISSE	57
6.1.1. PARAMETER DER ERSTVERSORGUNG	57

6.1.2. EINFLUSSGRÖßEN AUF DEN NATRIUMWERT	61
6.1.3. EPIDEMIOLOGISCHE UND KLINISCHE PARAMETER	63
6.2. STUDIENDESIGN	64
6.3. STUDIENPOPULATION	65
6.4. METHODIK	65
6.5. SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	65
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>67</b>
<b>8 ANHANG</b>	<b>69</b>
8.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
8.2. TABELLENVERZEICHNIS	70
8.3. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	71
8.4. SYMBOLVERZEICHNIS	74
8.5. LITERATURVERZEICHNIS	75
<b>9 DANKSAGUNG</b>	<b>84</b>
<b>10 EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>85</b>

# 1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

## 1.1. Epidemiologie & Klassifikation

Weltweit verlieren jedes Jahr bis zu einer halben Million Schwangere ihr Leben aufgrund von schwangerschaftsbedingten Komplikationen <sup>69</sup>.

Annähernd jeder sechste Todesfall wird durch Komplikationen hervorgerufen, die mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Eklampsie) assoziiert sind <sup>69</sup>.

In der Literatur kommt es bei 6-8% der bis dahin gesunden Frauen während der Schwangerschaft zu einer hypertensiven Erkrankung <sup>9, 52, 102, 116</sup>, die eine der Hauptursachen für fetale und maternale Morbidität und Mortalität darstellt <sup>9, 82, 94, 126, 133</sup>. In 20-25% tragen die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zur perinatalen Mortalität bei und stehen mit Thrombembolien und Blutungen an erster bis dritter Stelle der Todesursachen bei Schwangeren <sup>9, 94, 97, 102, 109, 126</sup>.

Eine besondere Rolle spielt hierbei die Präeklampsie, die weltweit für etwa 50.000 mütterliche Todesfälle pro Jahr verantwortlich ist <sup>9, 30, 94, 126</sup>. Die Inzidenzrate der Präeklampsie beträgt hierbei je nach Literaturangaben 2-8%, wobei regionale, ethnische und soziale Unterschiede eine Rolle spielen und die Inzidenz somit auf das Dreifache ansteigen kann <sup>39, 82, 94, 96, 123, 126, 133</sup>. Bis zu 15 % der Frühgeburten werden durch eine Präeklampsie verursacht <sup>82</sup>.

Bis zu 15% der Schwangeren mit Präeklampsie entwickeln eine Sonderform, das HELLP-Syndrom <sup>123, 126</sup>. Zu einem HELLP-Syndrom kommt es in insgesamt 0,5-1% aller Schwangerschaften, wobei ein Drittel erst postpartal auftritt. Des Weiteren kommt es in 0,1-0,2% aller Schwangerschaften zu einer schweren Komplikation, der sogenannten Eklampsie <sup>94, 123, 126</sup>. Diese hat in weniger entwickelten Ländern, wie Kolumbien oder Indien eine sehr hohe Inzidenz von 1/100 – 1/1700 und in der sogenannten „westlichen Welt“ tritt sie mit einer Häufigkeit von 1/2000 – 1/3448 auf <sup>82, 103, 126</sup>. Zwei Drittel der Eklampsie - Fälle ereignen sich ante partum, ein Drittel tritt post partum auf <sup>104</sup>.

Im Folgenden soll eine Klassifizierung der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen vorgenommen werden:

- Gestationshypertonie:

Die Gestationshypertonie wird bei Bluthochdruck  $\geq 140/90$  mmHg nach der abgeschlossenen 20. Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Hierbei besteht keine Proteinurie und die Blutdruckwerte erreichen 12 Wochen nach der Geburt wieder normale Werte.

- Präeklampsie:

Eine Präeklampsie beschreibt das Auftreten einer Hypertonie von  $\geq 140/90$  mmHg und einer Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Frau in der 2. Schwangerschaftshälfte ( $> 20.$  SSW). Eine Proteinurie ist definiert als Eiweißausscheidung von  $\geq 300$  mg/24h.

Zusätzlich kann eine leichte von einer schweren Form unterschieden werden. Für die Diagnosestellung einer schweren Präeklampsie muss mindestens einer der folgenden Faktoren vorliegen:

- Blutdruckwerte von  $\geq 170/110$  mmHg,
- Leberbeteiligung (Oberbauchschmerzen, Anstieg der Transaminasen)
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin  $\geq 0,9$  g/l oder Oligurie  $< 500$  ml/24h)
- Proteinurie von  $> 5$  g/24h
- Lungenödem, Zyanose
- Neurologische Störungen (zunehmende Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- Hämatologische Auffälligkeiten (Thrombozytopenie, Hämolyse)
- Fetale Wachstumsrestriktion

Drüber hinaus wird eine sich vor der 34. SSW entwickelnden „early onset“ Präeklampsie von einer nach der 34. SSW auftretenden „late onset“ Präeklampsie unterschieden <sup>39</sup>.

- HELLP-Syndrom:

Ein HELLP-Syndrom kann sowohl in Verbindung mit einer Präeklampsie als auch unabhängig davon auftreten. Im Rahmen des HELLP-Syndroms kommt es zu folgenden Symptomen:

**H** hemolysis = Hämolyse

**EL** elevated liver enzymes = Anstieg der Leberenzyme ALT (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase)

**LP low platelet** = erniedrigte Thrombozytenzahl ( $< 100.000$ )

Weitere Symptome werden in der Literatur erwähnt:

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- Nierenversagen
- Leberzellnekrose, subkapsuläres Hämatom
- Lungenödem

In 5-15% liegt keine Proteinurie vor, in 20% fehlt eine Hypertonie, und in bis zu 20% treten weder eine Hypertonie noch eine Proteinurie auf <sup>9, 109, 120</sup>.

- Eklampsie:

Im Rahmen einer Präeklampsie kommt es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, die einer anderen Ursache nicht zugeordnet werden können. Oft sind die Anfälle mit Zungenbissen verbunden. Zusätzlich kann eine Zyanose, Apnoe oder Bewusstlosigkeit auftreten. Bei bis zu 38% der Patientinnen, die eine Eklampsie entwickeln, fehlen sowohl eine Hypertonie als auch eine Proteinurie, und nur 50% der Fälle sind mit einem schweren Hypertonus assoziiert <sup>9, 109</sup>. Zu einer Leberbeteiligung kommt es in 70-90% aller Fälle <sup>123</sup>.

- Präexistenter/Chronischer Hypertonus:

Hierbei besteht ein Bluthochdruck von  $\geq 140/90$  mmHg bereits vor der Schwangerschaft, oder er entwickelt sich in der Frühschwangerschaft. Postpartal persistiert dieser für mehr als 12 Wochen.

- Propfpräeklampsie:

Bei der Propfpräeklampsie, früher als Propfgestose bezeichnet, kommt es bei zuvor bestehendem Bluthochdruck innerhalb der Schwangerschaft zum Neuauftreten einer Proteinurie oder bei bereits bestehender Proteinurie zum Neuauftreten einer Hypertonie. Zusätzlich kann es nach der 20. SSW zu folgenden Entwicklungen kommen:

- plötzlicher Anstieg der Proteinurie
- Auftreten eines klinischen Symptoms oder laborchemischen Merkmals einer schweren Präeklampsie (s.o.).



## 1.2. Risikofaktoren

In der Literatur werden einige Faktoren diskutiert, die das Risiko, an einer Präeklampsie zu erkranken, erhöhen. Bestand in einer vorangegangenen Schwangerschaft eine Präeklampsie, so erhöht sich das Wiederholungsrisiko in einer darauffolgenden Gravidität um das 7-fache. Je früher die ersten Symptome der Erkrankung auftreten, desto größer ist das Risiko<sup>9, 82, 109, 126</sup>. Wenn sich die Präeklampsie vor der 28.SSW manifestiert, liegt ein Wiederholungsrisiko von 60% vor<sup>9</sup>. Schwangere mit einer familiären Belastung hinsichtlich einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung haben ein Dreifach erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie<sup>104, 126</sup>.

Im Allgemeinen wird die Präeklampsie als eine Erkrankung der Erstgebärenden beschrieben, die ein 2-3 faches erhöhtes Risiko im Vergleich zu Mehrgebärenden aufweisen<sup>67, 126</sup>. Vermutet wird hierbei die verminderte plazentare Durchblutung aufgrund einer suboptimalen Plazentation (Anschluss an das mütterliche Gefäßsystem), die beispielsweise häufiger bei Erstgebärenden auftritt und im Schwangerschaftsverlauf bei Primiparae dann eher zu Problemen führen kann.

Vergleicht man das Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen von Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften, so sind im Wesentlichen die Häufigkeit und Schwere der Erkrankung bei Mehrlingsschwangerschaften höher<sup>110</sup>. Zusätzlich tragen Drillings- und Vierlingsschwangerschaften ein größeres Risiko als Zwillingschwangerschaften zur Krankheitsentstehung bei<sup>135</sup>. In diesem Zusammenhang wird eine mögliche Korrelation mit der Plazentagröße als wesentlicher Faktor hervorgehoben<sup>90</sup>.

Des Weiteren scheint das Alter der Schwangeren ein Faktor bei der Präeklampsie zu spielen. Eine Schwangere mit einem Alter > 40 Jahre trägt ein 2-fach erhöhtes Risiko zu erkranken<sup>9, 126</sup>. Demzufolge steigt das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, bezogen auf das Alter der Mutter, für jede weiteren fünf Jahre um den Faktor 1,3<sup>52</sup>.

Hinzu kommt, dass Schwangere mit Adipositas ein deutliche erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie tragen<sup>52, 82, 90, 109</sup>; so könnte eine weltweite Zunahme der Adipositas wiederum zu einem erhöhten Vorkommen der Präeklampsie führen<sup>20, 109</sup>. Bei Schwangeren mit Adipositas besteht darüber hinaus eine Koinzidenz mit der Insulinresistenz, die wiederum ein Risikomerkmale der Präeklampsie ist<sup>82, 109</sup>. Der genaue Mechanismus, inwiefern Adipositas und Insulinresistenz mit der Erkrankung in Verbindung stehen, ist jedoch noch nicht genau erforscht. Bei einem vorbestehendem Diabetes mellitus ist das Risiko an einer Präeklampsie zu erkranken annähernd um das Vierfache erhöht<sup>9, 29, 93, 109</sup>.

Insgesamt wird ein erhöhter Body Mass Index (BMI) als tragende Rolle bei der Krankheitsentstehung diskutiert. Das Risiko steigt bei einem BMI von > 35 auf das Vierfache

im Vergleich zu Frauen mit einem BMI von 19-27<sup>9, 126</sup>. Hohe Werte an Triglyzeriden, Low Density Lipoproteinen (LDL) und ein ungünstiger High Density Lipoprotein/Low Density Lipoprotein-Quotient (HDL/LDL-Quotient) scheinen kein direktes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen aufzuzeigen, allerdings besteht ein deutlicher Zusammenhang mit einem hohen BMI.

Darüber hinaus scheint auch der Abstand zwischen zwei Schwangerschaften von Bedeutung zu sein. So kommt es bei einem Intervall von 5 Jahren zwischen der ersten und zweiten Gravidität zu einem Anstieg um den Faktor 1,5. In einer Studie aus Uruguay konnte gezeigt werden, dass 5 Jahre zwischen zwei SS ein höheres Risiko für eine Präeklampsie mit sich bringt, verglichen mit einem Intervall von 1 ½ - 2 Jahre<sup>29</sup>. Die Studien von Skjaerven et al. und Deen et al. weisen bei einem Schwangerschaftsintervall von > 10 Jahre ungefähr das gleich hohe Risiko auf wie bei Erstgebärenden<sup>26, 111</sup>.

Auch der Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf den Verlauf von Schwangerschaften wird diskutiert; so spielt zum Beispiel der systemische Lupus erythematoses bei Frauen eine wichtige Rolle<sup>9, 29, 90, 126</sup>. Demzufolge zeigen Schwangerschaften, geprägt durch eine Lupus erythematoses assoziierte Nephritis ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie. In gleicher Weise besteht auch ein signifikantes Risiko für eine Verschlechterung des Lupus erythematoses während der Schwangerschaft<sup>96</sup>.

Frauen mit einem Antiphospholipidsyndrom (APS), eine häufige Autoimmunerkrankung in der Bevölkerung weisen ein 9-fach erhöhtes Risiko einer Präeklampsie auf<sup>9, 126</sup>.

Bei Patientinnen mit einem APS, als auch bei Frauen mit einer Präeklampsie wurden häufiger Thrombosen festgestellt<sup>9, 109, 126</sup>. Die Relevanz bleibt jedoch unklar, da ein möglicher Zusammenhang von einigen Forschungsberichten bislang nicht bestätigt werden konnte<sup>63, 94, 126</sup>.

Weitere Risikomerkmale, wie ein niedriges Geburtsgewicht der Mutter (< der 10. Perzentile)<sup>52, 109</sup> sowie das Bestehen einer chronischen Hypertonie<sup>9, 17, 90, 109, 126</sup> werden in der Literatur erwähnt.

Faktoren, die eine Aktivierung des mütterlichen Immunsystems anregen, führen zu einer Veranlagung für eine Präeklampsie - hierzu zählen Infektionen und rheumatische Erkrankungen<sup>109, 129</sup>. So geben einige Studien Hinweise darauf, dass mütterliche Infektionen, zum Beispiel Harnwegsinfekte, Chlamydieninfektionen, Erkrankungen des Zahnfleisches oder eine Infektion durch den Cytomegalievirus mit einer Präeklampsie in Verbindung stehen<sup>49, 129</sup>.

Ein vorausgegangener Abort (spontan oder induziert) oder eine komplikationslose vorherige Gravidität sind hingegen mit einem erniedrigten Risiko für eine Präeklampsie verbunden<sup>109</sup>.

Darüber hinaus geht eine gesunde vorherige Schwangerschaft mit demselben Partner mit

einem geringeren Risiko für eine Präeklampsie einher. Dieser protektive Faktor verschwindet allerdings bei einem Partnerwechsel <sup>99, 109</sup>. Es wird angenommen, dass es zu einer Adaptation an spezifische, fremde Antigene des Partners kommt – ein neuer Partner bedeutet jedoch neue Antigene, was wiederum das Präeklampsierisiko erhöht und sich dem Risiko Erstgebärender annähert <sup>111</sup>. Studien aus Skandinavien und den USA bestätigten die Wichtigkeit des väterlichen Einflusses bei der Entstehung der Präeklampsie und führten den Begriff „der gefährliche Vater“ ein <sup>109</sup>. Als ein Teilergebnis der Studie von Skjaerven et al. konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Präeklampsie in einer folgenden Schwangerschaft 1,3% beträgt, wohingegen es bei einem Partnerwechsel in der 2. Schwangerschaft auf 1,5% und in einer 3. Schwangerschaft auf 1,9% steigt. Jedoch bemängelten sie auch das unzureichend untersuchte „interbirth interval“ (Zeit in Tagen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Geburtsdaten), welches ihrer Untersuchungen nach eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen scheint <sup>111</sup>.

So sei ein Partnerwechsel automatisch mit einer längeren Zeit zwischen zwei Geburten assoziiert und könnte somit die Erklärung für ein höheres Präeklampsierisiko darstellen.

Lie und Kollegen zeigen, dass die „Beteiligung“ des Vaters an einer früheren Schwangerschaft mit Präeklampsie in einer folgenden Schwangerschaft mit einer anderen Frau mit einem erhöhten Risiko zu erkranken, einhergeht. Dadurch haben Frauen ein wesentlich erhöhtes Risiko in ihrer zweiten Schwangerschaft (fast 3%), wenn sie durch einen Mann schwanger wurden, der zuvor an einer Gravidität mit Präeklampsie beteiligt war <sup>52, 109</sup>.

In einer Datenbankanalyse des Jahres 2001 wurde eine mögliche erbliche väterliche Komponente untersucht. Hierbei ergeben die Untersuchungen, dass gegenüber gesunden Kontrollen sowohl für die Nachfahren väterlicher „Präeklampsie-Träger“ (Väter, deren Mütter während der Schwangerschaft an einer Präeklampsie erkrankten) ein 2,1-fach erhöhtes Risiko, als auch für die Nachfahren mütterlicher „Präeklampsie-Träger“ ein 3,3-faches Risiko für eine Schwangerschaftshypertonie besteht <sup>34</sup>. Auch eine Studie von Autoren um Marina Noris erörterte, dass der protektive Effekt bei Mehrgebärenden mit einem Partnerwechsel verloren geht <sup>82</sup>. Dies unterstützt die Hypothese, dass das Risiko einer Präeklampsie durch eine wiederholte Exposition spezifischer Antigene ein und desselben Partners reduziert wird. Hinsichtlich der aktuellen Datenlage wird deutlich, dass es weiterer Studien bedarf, um die eindeutige Rolle des Vaters bei der Krankheitsentstehung zu klären.

Auch die Fortschritte in der Reproduktionsmedizin sind nicht außer Acht zu lassen, da sie zu einer großen Herausforderung für das Immunsystem der Schwangeren und somit zu einem Anstieg des Präeklampsierisikos führen können.

Zu dieser Gruppe gehören Frauen, die durch eine In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) schwanger wurden.

In einer Studie des Jahres 2004 konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer IVF-Behandlung und einem erhöhten Risiko einer Präeklampsie, im Vergleich zu einer auf natürlichem Wege zustande kommenden Schwangerschaft, gezeigt werden <sup>119</sup>. Auch Woldringh et al. beschrieben ein 2,7 fach erhöhtes Risiko einer Präeklampsie bei Gravidität durch IVF <sup>139</sup>. Die immer größer werdenden Zahlen von Schwangerschaften durch die Methoden der Reproduktionsmedizin tragen somit nicht unerheblich zu einem erhöhten Präeklampsierisiko in der Bevölkerung bei; hierbei wies jedoch eine Forschergruppe erst 2013 daraufhin, dass nicht nur Komplikationen durch eine IVF- und ICSI-Behandlung an sich entstehen können, sondern auch viele weitere Faktoren wie z.B. ein durchschnittlich höheres Lebensalter der behandelnden Frauen oder zunehmendes Übergewicht eine Rolle zu spielen scheinen <sup>143</sup>.

Eine Schwangerschaft, die nicht auf natürlichem Wege entsteht, führt zu einer Zunahme der Mehrlingsschwangerschaften und betrifft häufiger Frauen > 40 Jahre. Diese beschriebenen Faktoren können sowohl als eigenständige Risikomerkmale oder als Potenzierung bei der Entstehung einer Präeklampsie genannt werden <sup>35, 52</sup>.

Patientinnen, deren Schwangerschaft auf einer Eizellspende beruht, sollten separat betrachtet werden, da ihr Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung nochmals höher liegt <sup>53, 100</sup>.

### **1.3. Pathophysiologie**

Die Ursache der Präeklampsie ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

Es gibt viele Hypothesen und Ansätze bezüglich der Pathogenese, die jedoch teilweise wieder verworfen werden oder sich nicht ausreichend belegen lassen. So wird in der Forschung auch immer wieder davon gesprochen, dass es sich bei der Präeklampsie um mehr als nur eine Erkrankung handelt <sup>124</sup>. Dies geht unter anderem darauf zurück, dass sich das Krankheitsbild einer früh auftretenden Präeklampsie von dem einer sich spät manifestierenden Präeklampsie stark unterscheiden kann. In allen Publikationen steht im Zusammenhang der Krankheitsentstehung die Plazenta im Fokus der Diskussion. Sie ist es, die während der Schwangerschaft eine stetige Versorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleistet.

Im 1. und 2. Trimenon findet die Trophoblasteninvasion statt. Hierbei kommt es zu einer Einnistung des fetalen Zytotrophoblasten in die mütterliche Dezidua des Endometriums. Bereits im Jahr 1967 konnte eine Forschungsgruppe um Ivo Brosens aufzeigen, dass es bei Schwangeren mit Präeklampsie zu einer Störung der Trophoblasteninvasion kommt, da sich der Zytotrophoblast nur in die oberflächlichen Schichten der Dezidua einnisten kann <sup>98</sup>.

In einem zweiten Schritt, kommt es während der Schwangerschaft zu einem Umbau der maternalen Spiralarterien, die somit die Versorgung des wachsenden Embryos gewährleisten. Die Arterien verwandeln sich am Ende des 1. Trimesters zu weiten Gefäßen mit einem geringen Gefäßwiderstand. Bei der Präeklampsie hingegen bleibt diese physiologische Weitstellung der Gefäße aus, und es bleiben kleine Widerstandsgefäße bestehen<sup>58</sup>. In Biopsien von Schwangeren mit einer Präeklampsie lassen sich verengte Gefäße als Ergebnis einer unzureichenden Trophoblasteninvasion darstellen.

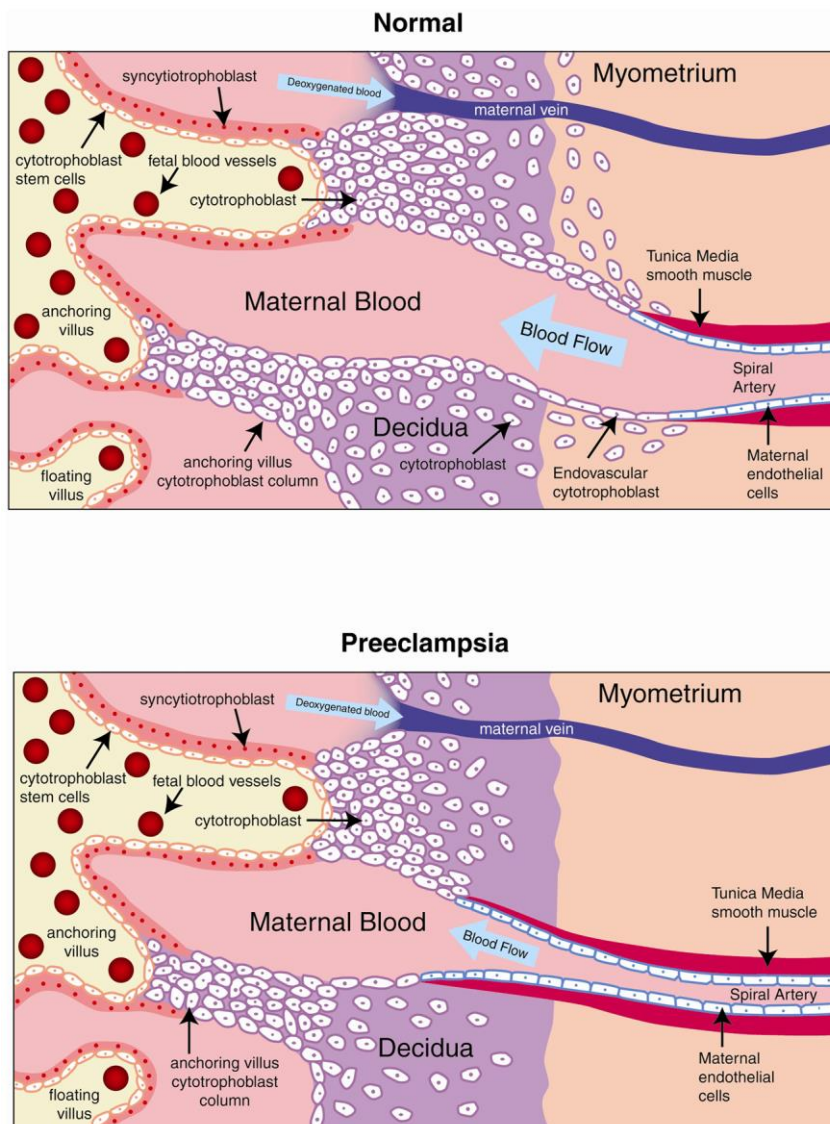


Abbildung 1: Fehlerhafte Plazentation bei Präeklampsie<sup>58</sup>

Ein weiterer Prozess ist die sogenannte Pseudovaskulogenese; sie beschreibt die Umwandlung des Zytotrophoblasten in eine endotheliale Form, um so den steigenden Nährstoffbedarf am Ende des 1. Trimenons zu gewährleisten. Bei der Präeklampsie ist dieser Schritt jedoch gestört, was zu einer Ischämie und Hypoxie in der Plazenta führt<sup>126</sup>. Eine fehlerhafte Plazentation und die daraus resultierende verminderte Plazentaperfusion

könnten Ursache der veränderten Freisetzung plazentarer Faktoren, wie „soluble fms-like Tyrosinkinase-1“ (sFlt-1), „Placental Growth Factor“ (PlGF), „sEndoglin“ (sENG/sEndoglin) oder Angiotensin1-Rezeptor-Autoantikörper sein. Hinzu kommen mögliche weitere mütterliche Faktoren, beispielsweise das Vorhandensein einer vaskulären Erkrankung. Dieser Vorgang kann wiederum ein Auslöser der generalisierten endothelialen Dysfunktion und des mütterlichen Syndroms einschließlich kardiovaskulärer, renaler und neurologischer Symptome sein. Möglicherweise kommt es zum Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu den schwerwiegenden Komplikationen einer Eklampsie <sup>126</sup>.

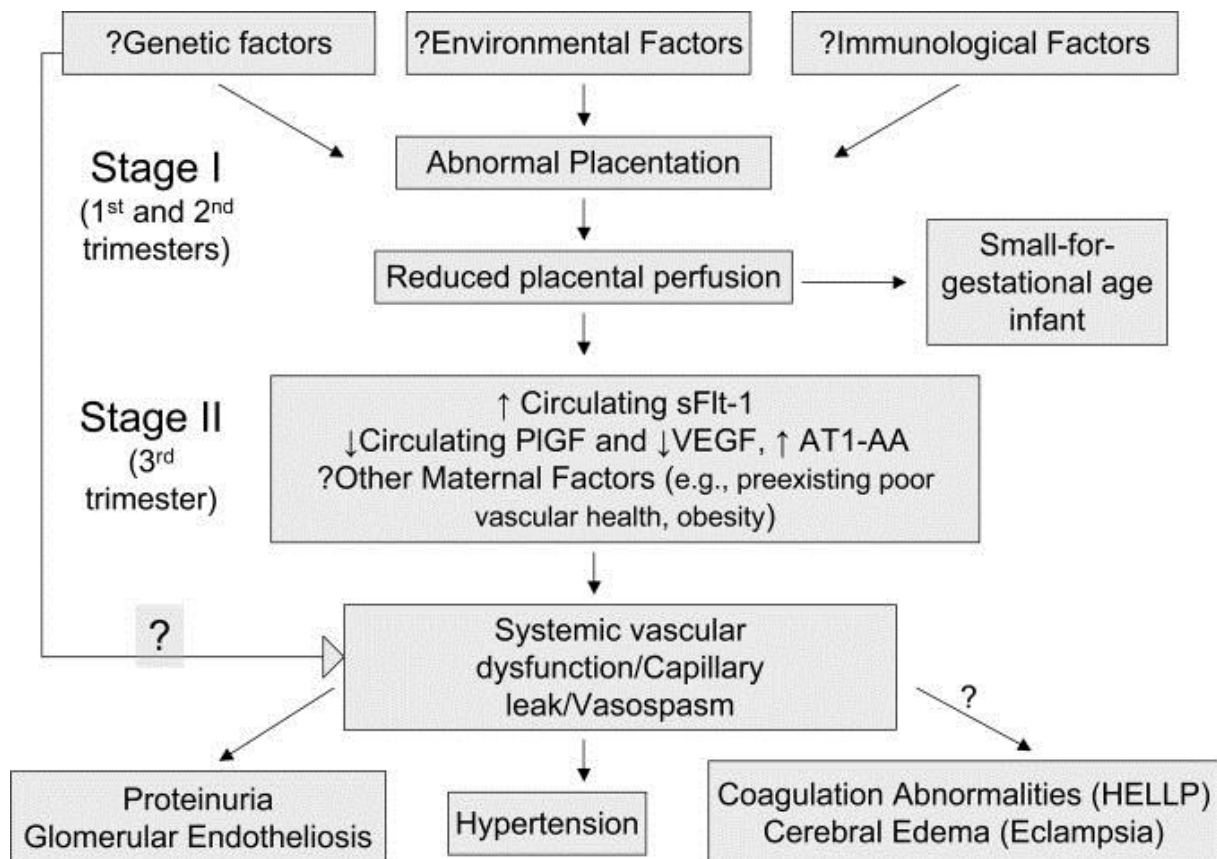


Abbildung 2: Pathogenese der Präeklampsie <sup>27</sup>

Die Bedeutung der Plazenta im Rahmen der Krankheitsentstehung wird umso mehr deutlich, wenn man betrachtet, dass es bei einer Schwangerschaft ohne Embryonenanlage, der sogenannten Blasenmole, zur Ausbildung von präeklampsischen Symptomen kommen kann <sup>4, 90</sup>.

Die Wichtigkeit zirkulierender Faktoren, die von der Plazenta gebildet werden und zur Krankheitsentstehung beitragen, wurde bereits in vielen Studien untersucht.

Für viele Faktoren, wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha), Homocystein oder

Antiphospholipid-Antikörper konnte kein eindeutiger Zusammenhang gefunden werden <sup>72</sup>.

In einer früheren Studie galt Neurokinin B als für die Ätiologie wegweisender und erfolgsversprechender Faktor. Dieser führte in einem Tiermodell zu vorübergehender Hypertension, jedoch konnten endotheliale Dysfunktion und eine Proteinurie nicht berichtet werden <sup>85</sup>.

Derzeit besteht Einigkeit dahingehend, dass bei der Präeklampsie ein Ungleichgewicht zwischen angiogenen und antiangiogenen Faktoren vorliegt, und demzufolge liegt der momentane Forschungsschwerpunkt bei den plazentaren Faktoren s-Flt-1 und PlGF <sup>60, 72, 96, 120, 126</sup>. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist ein stark angiogener Faktor, der seine Wirkung über 2 Rezeptoren, VEGFR-1 und VEGFR-2, auch bekannt als „fms-like Tyrosinkinase-1“ (Flt-1) und „kinase domain receptor“ (KDR) entfaltet. Die lösliche Form s-Flt-1 des Rezeptors, welche durch Splicing (Schritt bei der Weiterverarbeitung der RNA) entsteht und in Geweben, einschließlich der Plazenta, gebildet wird, blockiert den Einfluss von VEGF, indem die Interaktion mit dem Rezeptor gehemmt wird. Auch wird das vermehrt in der Schwangerschaft und hauptsächlich von der Plazenta gebildete PlGF (eine Unterform der VEGF) unterdrückt. Somit wirkt s-Flt-1 antiangiogen, da es die Serumspiegel der angiogenen Stoffe erniedrigt. S-Flt-1 ist bei Schwangeren, die an einer Präeklampsie erkrankten, sowohl in der Plazenta als auch im Fruchtwasser erhöht und fällt innerhalb von 48 Stunden nach der Entbindung ab <sup>72</sup>. Auch ist die Erhöhung von s-Flt-1 bereits einige Wochen vor Auftreten der Präeklampsie nachweisbar, und die Serumspiegel korrelieren mit der Schwere der Erkrankung <sup>60, 61, 109, 127</sup>.

Bekanntermaßen fungiert s-Flt-1 als Antagonist der proangiogenen Substanzen VEGF und PlGF, woraus die Vermutung resultiert, dass es gleichzeitig zu erniedrigten Serumspiegeln von VEGF und PlGF kommen kann. Auch diese Hypothese konnte durch zahlreiche Studien belegt werden. Hinzugefügt werden muss an dieser Stelle, dass die Serumwerte von VEGF weitaus niedriger sind als diejenigen von PlGF, da VEGF mit einer höheren Affinität gebunden wird <sup>58, 72</sup>. So lassen sich reduzierte Spiegel der angiogen wirksamen Wachstumsfaktoren PlGF im ersten Trimenon der Schwangeren bestimmen <sup>58, 61, 72, 133</sup>. Dies ist besonders auf die Bindung mit s-Flt-1 und nicht auf eine verminderte Bildung von PlGF durch die Plazenta zurückzuführen.

Darüber hinaus scheint sEndoglin ein weiteres antiangiogenes Protein, eine wichtige Rolle zu spielen. Es wird in der Plazenta präeklampsischer Frauen verstärkt gebildet, lässt sich im Serum nachweisen, korreliert mit der Schwere der Präeklampsie und fällt nach der Entbindung wieder ab <sup>90, 125</sup>. Womöglich sind sEndoglin und sFlt-1 durch unterschiedliche Mechanismen für die Schwere der Erkrankung, einschließlich Leberfunktionsstörung, fetale Wachstumsretardierung, Gerinnungsstörung, und neurologische Schädigung verantwortlich

<sup>60, 90</sup>. In vitro Studien haben gezeigt, dass sEndoglin die vaskuläre Permeabilität erhöht und durch Hemmung der Transforming Growth Factor Beta-1 (TGFβ-1) induzierten Vasodilatation eine Hypertension herbeiführt <sup>125</sup>. Auch steigen bei Schwangeren, die eine Präeklampsie entwickeln die Serumspiegel von sEndoglin frühzeitig und steiler an, im Vergleich zu einer normalen Schwangerschaft.

Auch immunologische Faktoren scheinen eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. So weisen Plazenten bei präeklampsischen Frauen eine erhöhte Anzahl dendritischer Zellen, eine deutliche Einwanderung von Makrophagen sowie Zeichen einer chronischen Entzündung auf. Auch könnten deziduale natürliche Killerzellen (NK cells), die die Angiogenese fördern und die Trophoblasteninvasion entscheidend mitregulieren, zur pathologischen Entwicklung der Plazenta beitragen <sup>90, 128</sup>.

Bedeutend hinsichtlich der Krankheitsentstehung ist auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) <sup>46, 108</sup>. Während in einer normalen Schwangerschaft die Spiegel von Renin, Angiotensin und Aldosteron erhöht sind und es zu einem abnehmenden systemischen Gefäßwiderstand kommt, ist bei Schwangeren mit einer Präeklampsie die Sensitivität gegenüber Angiotensin II erhöht und Hormonspiegel unverändert <sup>82, 90</sup>. Darüber hinaus lassen sich im Serum von erkrankten Schwangeren erhöhte Werte zirkulierender Angiotensin II Rezeptor-1-Autoantikörper (AT1-AA) nachweisen <sup>58, 128, 131</sup>. Diese lassen sich bei Schwangeren mit beeinträchtigter uteriner Durchblutung bereits vor der 20. SSW ermitteln, scheinen aber nicht spezifisch für eine Präeklampsie zu sein <sup>128</sup>. Dass ein mögliches Zusammenspiel des RAAS und angiogener und antiangiogener Faktoren besteht, konnte durch einen Tierversuch gezeigt werden, da bei einer Injektion in eine trächtige Maus die Autoantikörper zu Hypertonie, Proteinurie, glomerulärer Schädigung und erhöhten Werten von sFlt-1 und sEndoglin führen <sup>90</sup>.

Die Präeklampsie wird häufig als eine „Erkrankung des Endothels“ bezeichnet, da sich klinische Symptome der Präeklampsie als Folge einer generalisierten endothelialen Dysfunktion erklären lassen <sup>14, 58, 126</sup>. Eine wichtige Funktion des Endothels ist die Regulation des Gefäßtonus. Bei der Präeklampsie ist die periphere Vasokonstriktion ein charakteristisches Zeichen, die eine verminderte Durchblutung nahezu jedes Organs zur Folge haben kann. Bei gesunden Erwachsenen sind niedrige basale Werte von VEGF für die Endothelhomöostase notwendig. Ein Anstieg der Spiegel von sFlt-1 wie bei der Präeklampsie führt zu einer Reduktion von VEGF und PlGF. Diese sind jedoch für die Aufrechterhaltung der Endothelzellfunktion wichtig. VEGF hat eine vasodilatierende und somit blutdrucksenkende Wirkung über eine verstärkte Expression von Stickstoffmonoxid (NO) <sup>126</sup>. Als gesichert anzusehen ist, dass NO in einer normalen Schwangerschaft einen entscheidenden Beitrag zur peripheren Vasodilatation und Nierendurchblutung beiträgt <sup>14</sup>.



Gemäß vieler Berichte ist bei der Präeklampsie aufgrund veränderter hämodynamischer Verhältnisse ein Mangel an NO und anderen vasorelaxierenden Stoffen aufzufinden <sup>14, 82, 90</sup>. So könnte die verminderte Freisetzung von NO zur Vasokonstriktion bei der Präeklampsie beitragen. Weiter hat auch Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ), ein Prostaglandin, welches vom Endothel gebildet wird, ein ähnliches Wirkspektrum auf den Gefäßtonus <sup>14, 82, 109, 126</sup>. Die endotheliale Dysfunktion lässt sich bei der Präeklampsie auch morphologisch darstellen. So können in uteroplazentaren Gefäßen Unterbrechungen der physiologischen kontinuierlichen Endothelschicht beobachtet werden. Hinzukommend zeigt sich eine glomeruläre Endothelschwellung. Diese Veränderungen werden unter dem Begriff der „glomerulären Endotheliose“ zusammengefasst, die bei der Präeklampsie eine Proteinurie herbeiführt und sich bei keiner anderen Art des Bluthochdrucks nachweisen lässt <sup>14, 58</sup>.

Bei Schwangeren mit Präeklampsie besteht eine Dysbalance zwischen den Vasodilatoren wie  $\text{PGI}_2$  und den Vasokonstriktoren  $\text{TxA}_2$  (Thromboxan  $\text{A}_2$ ) <sup>17, 52</sup>. Infolge dessen sind die vasokonstringierenden Faktoren hervorzuheben, die einen bedeutenden Einfluss auf das Krankheitsbild haben und auf die im weiteren Verlauf der Arbeit eingegangen wird.

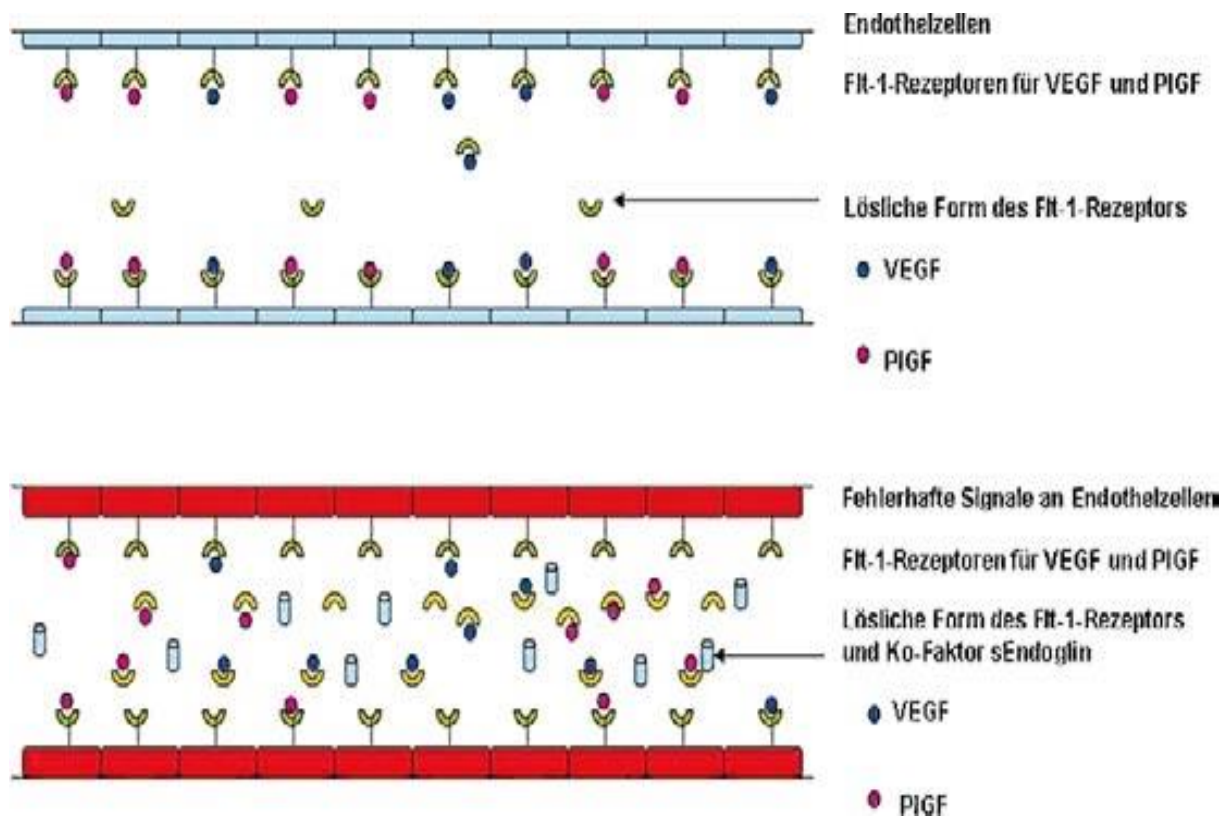


Abbildung 3: Endothelzellschädigung durch eine verschobene Balance zirkulierender angiogener Faktoren bei Präeklampsie.

Das obere Bild zeigt die physiologische Situation: Aktivierung membranständiger Flt-1 Rezeptoren durch PlGF und VEGF gewährleistet eine normale Funktion des Endothels.

Im unteren Teil der Abbildung wird die pathologische Situation bei Präeklampsie dargestellt: erhöhte Mengen von sFlt-1 und sEndoglin führen zu einer vermehrten Bindung von PlGF und VEGF. Weniger membranständige sFlt-1 Rezeptoren können aktiviert werden. Es folgt eine fehlerhafte Endothelfunktion <sup>126</sup>.

Eine Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte einen möglichen Zusammenhang im Stoffwechsel von Dihydrogensulfid ( $H_2S$ ) und der schwangerschaftsassozierten Erkrankung.  $H_2S$  bedingt eine Vasodilatation, fördert die Angiogenese von Blutgefäßen, hat anti-inflammatorische Eigenschaften und ist hochwirksam gegen zelluläre Schädigung. Cystathionin- $\gamma$ -Lyase (CSE) ist hierbei das Schlüsselenzym in der Bildung von Dihydrogensulfid. Hierbei konnten Forscher zeigen, dass die  $H_2S$  Spiegel und die Expression von CSE in der Plazenta bei Schwangeren mit Präeklampsie signifikant reduziert sind. Darüber hinaus induziert die Hemmung von CSE in trächtigen Mäusen einen Bluthochdruck und führt zu erhöhten Spiegeln von sFlt-1 und sEndoglin <sup>133</sup>. Abschließend zeigte Ergebnisse, dass eine verminderte  $H_2S$ /CSE – Aktivität in der Pathogenese der Präeklampsie eine Rolle spielen kann, und es bedarf weitere Studien, um dies dezidiert zu beweisen.

#### 1.4. Klinische Symptomatik

Klinisch handelt es sich bei der Präeklampsie um das Bild eines Syndromes bzw. einer Multisystemerkrankung. Die im oberen Textabschnitt beschriebene generalisierte Vasokonstriktion sowie endotheliale Dysfunktion führen im Organismus zu zahlreichen Veränderungen und klinischen Symptomen.

Das Leitsymptom der Präeklampsie, der auffällige Bluthochdruck, ist als Zeichen des generalisierten Vasospasmus zusehen. Der generalisierte Kapillarschaden, auch als „capillary leak syndrome“ bezeichnet, führt zu Flüssigkeitsaustritt in den Extravasaalraum, was wiederum neben einer Gewichtszunahme durch Flüssigkeitseinlagerung zu Ödemen, Pleura- und Perikardergüssen und Aszites führen kann <sup>17, 126</sup>. Charakteristisch für das Krankheitsbild der Präeklampsie sind die Gesichtswedme <sup>120</sup>. In schweren Fällen kann es zu einer ausgeprägten Nierenfunktionsstörung kommen. Hierbei steigen die retentionspflichtigen Stoffe im Plasma an, und es kommt zu einer Oligo- bis Anurie als Folge der auftretenden generalisierten Vasokonstriktion und des erhöhten systemischen Widerstandes <sup>18, 120</sup>. Selten entwickelt sich jedoch ein akutes Nierenversagen.

Durch eine Störung des Prostazyklin – Thromboxan – Gleichgewichts zugunsten des Thromboxans kommt es zu einer Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Eine Thrombozytopenie, sowie eine allgemeine Gerinnungsaktivierung, die in eine DIC übergehen kann, sind die Folge. Eine DIC ist eine der häufigsten schweren Komplikationen des HELLP-Syndroms und geschieht in bis zu 20% aller Fälle <sup>50</sup>. Des Weiteren kommt es zur Ausbildung von Mikrothromben in der Endstrombahn, die zu Multiorganschäden mit einem vielfältigen klinischen Bild führen können <sup>17, 105</sup>.

Mikroblutungen und ein sich entwickelndes Hirnödem können zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen führen. Eine Hyperreflexie ist Ausdruck der gesteigerten zentralen Erregbarkeit und kann in einem lebensbedrohlichen eklamptischen Anfall enden. Intrakranielle Blutungen sind selten, jedoch potenziell mit letalem Ausgang verbunden und treten in 1,5% der Fälle auf <sup>50</sup>.

Aufgrund des arteriellen Hypertonus können durch die Schädigung zerebraler Arteriolen, intrakranielle Blutungen auftreten. Sie sind die häufigste vaskuläre Komplikation im Rahmen einer Präeklampsie <sup>52, 120</sup>. Nach eklamptischen Anfällen lassen sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) zerebrale Läsionen darstellen, die als „Posterior reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)“ bezeichnet werden. Diese finden sich des Öfteren nach Grand-Mal-Anfällen in der Gravidität und sind womöglich Zeichen einer Beeinträchtigung der Autoregulation in den zerebralen Gefäßen <sup>83</sup>.

Bei Fortschreiten der Erkrankung zum HELLP-Syndrom kommt es zu einer Leberbeteiligung. Bei schwerer Präeklampsie bzw. beim HELLP-Syndrom kann es zu periportal

hämorrhagischen Nekrosen kommen sowie zu ischämischen Läsionen in der Leber. Klinisch resultiert hieraus ein Anstieg der Transaminasen ALT und AST <sup>82, 94, 120</sup>.

Abdominale Schmerzen im Epigastrium oder im rechten Oberbauch sind Ausdruck einer Überdehnung und Schwellung der Leberkapsel. Die Schmerzsymptomatik kann sehr variabel ausgeprägt sein, verläuft oftmals in Schüben und wird gelegentlich als gürtelförmig oder im Bereich der Schulter wahrgenommen. Hinzu kommen Übelkeit und Erbrechen <sup>109, 126</sup>. Als schwerwiegende Komplikation kann ein subkapsuläres Leberhämatom entstehen <sup>50</sup>. An den Augen kommt es durch die tonische Engstellung der Arteriolen zu Flimmerskotomen, Doppelsehen, Blutungen und im schlimmsten Fall zur Erblindung (1-3% aller Präeklampsien/Eklampsien) <sup>1</sup>.

Beim Feten führt die Plazentainsuffizienz, hervorgerufen durch eine reduzierte Durchblutung des intervillösen Raumes, in 10-25% der Fälle zu einer fetalen Wachstumsretardierung (IUGR=intrauterine growth restriction) <sup>28, 82, 104, 109</sup>. Diese Auswirkung der placentaren Minderperfusion zeigt sich besonders bei Manifestation der Erkrankung vor der 34. SSW <sup>120</sup>. Zeichen einer Plazentainsuffizienz ist eine reduzierte Fruchtwassermenge von < 200-500ml, die als Oligohydramnion bezeichnet wird <sup>82, 126</sup>. Auch zeigt sich nach der Geburt eine erhöhte Asphyxieanfälligkeit des Feten <sup>104</sup>.

Darüber hinaus ist das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung durch eine Störung der vaskulären Adaptation erhöht und die placentare Perfusion, die für eine adäquate Versorgung des Feten notwendig ist, kann nicht mehr aufrecht gehalten werden <sup>17, 82, 126</sup>.

Hinzu kommt die erhöhte Gefahr des intrauterinen Fruchttodes.

So sind regelmäßige Untersuchungen des Feten hinsichtlich Plazentafunktion und Wachstum aus beschriebenen Gründen eigentlich unabdingbar.

## **1.5. Diagnostik**

Goldstandard der Diagnostik bei Präeklampsie ist die Blutdruckmessung und die Messung des Proteingehaltes im Urin. Per definitionem reichen diese Werte aus, um die Diagnose einer Präeklampsie zu stellen, wobei die Leitlinien genaue Richtlinien zur Durchführung der Messungen vorgeben. Hierbei ist die Auswahl einer passenden Oberarmmanschette und die Verwendung des Korotkoff 5 Tons (Verschwinden des Geräusches bei Blutdruckmessung nach Riva-Rocci) zur Bestimmung des diastolischen Wertes von Bedeutung. Des Weiteren sollte der Blutdruck erst nach einer paarminütigen Ruhephase gemessen werden <sup>9</sup>. Nach wiederholten Messungen von Werten  $\geq 140/90$  mmHg kann die Diagnose einer Präeklampsie gestellt werden <sup>9, 31, 52, 90, 126</sup>.

Hinzukommen muss per definitionem die Proteinurie. So ist ein Nachweis von Eiweiß ( $\geq 1+$ )

im Urin-Schnelltest als abklärungsbedürftig anzusehen, jedoch nicht hinreichend zur Diagnosestellung zulässig. Die Bestimmung eines erhöhten Proteingehaltes sollte im 24-Stunden-Sammelurin erfolgen <sup>52, 90, 109, 126</sup>.

Häufig entwickeln Schwangere mit einer Präeklampsie zusätzlich ein HELLP-Syndrom. Aus diesem Grund wird bei klinischem Verdacht das sogenannte HELLP-Labor durchgeführt. Dieses beinhaltet die Bestimmung der Leberwerte (ALT,AST,GGT), der Hämolyseparameter (Bilirubin, Haptoglobin, Laktatdehydrogenase (LDH)), Thrombozyten und gegebenenfalls Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff).

In Deutschland ist die Dopplersonographie der Aa. uterinae die einzige Untersuchung, die als Screening im 2. Trimester etabliert ist <sup>31, 93, 126</sup>. Heutzutage wird sie jedoch häufig bereits im Ersttrimester-Screening durchgeführt, um möglichst frühzeitig pathologische Veränderungen aufdecken zu können.

Mit dieser nicht-invasiven Methode wird die uteroplazentare Durchblutung anhand von Geschwindigkeitsverteilung und Widerstandindizes bestimmt. Der Pulsatilitätsindex (PI) und der Widerstandsindex/Resistanceindex (RI) gelten bei der Untersuchung als richtungsweisend. Der PI (nach Gosling und King) ist die Differenz zwischen der maximalen systolischen und der enddiastolischen Flussgeschwindigkeit geteilt durch die mittlere Flussgeschwindigkeit. Der Berechnung des RI (nach Pourcelot) beinhaltet im Zähler die gleichen Terme, der Nenner ist wiederum die maximale systolische Flussgeschwindigkeit. Schwangere mit einem erhöhten PI oder RI und/oder Notching (frühdiaastolische Einkerbung) entwickeln weitaus häufiger (bis zu 60%) im Verlauf der Schwangerschaft eine Präeklampsie <sup>9, 86, 94, 109</sup>. Ein pathologischer Dopplerbefund wird definiert als Pulsatilitätsindex oberhalb der 95. Perzentile der gestationsalterabhängigen normalen Kurve <sup>33</sup>. Zusätzlich müssen die maternalen Risikofaktoren berücksichtigt werden. Angaben zu Sensitivität und Spezifität schwanken in verschiedenen Untersuchungen. Aus diesem Grund vertreten einige Experten, die Meinung, diese Untersuchung und Auswertung nur bei Hochrisikopatientinnen anzuwenden <sup>94, 109</sup>.

Da die Messung des Blutdrucks und der Proteinurie im klinischen Alltag aufgrund des variablen Bildes hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen und des unterschiedlichen Krankheitsverlaufes die Komplexität der Erkrankung oftmals nicht ausreichend erfassen können, wäre ein Screeningtest wünschenswert. So wurden z.B. in den letzten Jahren viele verschiedene, im mütterlichen Blut zirkulierende Biomarker untersucht, die eine Präeklampsie vorhersagen sollten. Viele dieser Faktoren sind jedoch nicht spezifisch oder prädiktiv genug, um sie routinemäßig in die klinische Praxis einzuführen <sup>23, 122</sup>.

Wie im vorherigen Textabschnitt bereits erwähnt, konnte Maynard et al. in seiner Studie zeigen, dass sich bei Frauen mit Präeklampsie in der Plazenta eine erhöhte Expression des

antiangiogen sFlt-1 messen lässt und die Werte von sFlt-1 ebenfalls im Serum erhöht sind <sup>72</sup>. Die Faktoren sFlt-1 und PlGF spielen bei der Pathophysiologie wie bereits beschrieben eine entscheidende Rolle und korrelieren mit dem Auftreten der Erkrankung. Gleichzeitig sind sie wichtige Marker für die Diagnose und Prädiktion der Präeklampsie <sup>60, 61</sup>.

Zusätzlich wird nun besonderes Augenmerk auf die Ermittlung des sFlt-1/PlGF- Quotienten gelegt. In einer Multicenterstudie des Jahres 2010 konnte ein Cutoff für die sFlt-1/PlGF-Ratio von 85 eine zuverlässige Trennung zwischen gesunden Schwangeren und Schwangeren mit Präeklampsie aufzeigen. Mit diesem Cutoff erhält der Quotient die höchste Sensitivität (82%) und Spezifität (95%) <sup>127</sup>. In dieser Studie betrug die sFlt-1/PlGF-ratio bei der Präeklampsie-Gruppe  $354.5 \pm 44.84$  im Vergleich zu einem Quotient von  $19.43 \pm 1.620$  in der gesunden Kontrollgruppe ( $p < 0.0001$ ) <sup>127</sup>.

Auch geht die Flt-1/PlGF-ratio mit einem ungünstigen Outcome der Schwangerschaft und einer unmittelbar bevorstehenden Entbindung bei Schwangeren, die klinische Symptome aufwiesen, einher <sup>91</sup>. So scheint der Quotient bei Schwangeren mit Präeklampsie die Schwere, den Verlauf und die Prognose der Schwangeren darstellen zu können.

In einer weiteren Studie ließen sich Auffälligkeiten bezüglich angiogener Faktoren (erhöhter sFlt-1/PlGF-Quotient) in gleichem Maße bei Frauen mit Präeklampsie und bei Schwangeren mit HELLP-Syndrom aufzeigen, was auf eine gemeinsame Pathogenese schließen lässt <sup>141</sup>. Dieser beschriebene schnelle und zuverlässige Test kann dem betreuenden Arzt zur Risikostratifizierung, zur Abschätzung Präeklampsie assoziierter Komplikationen und auch bei klinisch weniger eindeutigen Fällen zur Beurteilung dienen und kann zukünftig zusätzlich im Rahmen des Zweittrimesterscreenings in Deutschland zur Früherkennung der Präeklampsie etabliert werden <sup>91, 126</sup>.

## 1.6. Prävention

Eine Prävention hat im Allgemeinen zum Ziel, den Krankheitsausbruch zu verhindern und damit Komplikationen zu vermeiden. Hinsichtlich der Präeklampsie wurden viele verschiedene Substanzen getestet, unter anderem die Gabe von Magnesium, die Einnahme der Antioxidantien Vitamin C und E, eine Calciumsupplementierung sowie der Verzehr von Fischölen. Hierbei konnte kein positiver Effekt auf die Krankheitsentstehung gezeigt werden <sup>94</sup>. In einer großen randomisierten britischen Studie mit 2400 Patientinnen konnte das Risiko einer Präeklampsie im Vergleich zur Placebogruppe nicht gesenkt werden, sodass Schwangere auf hochdosierte Einnahme von Antioxidantien verzichten können <sup>89</sup>. Die alleinige oder kombinierte Gabe von Vitamin C und E in der Schwangerschaft wird auch von Seiten der WHO nicht empfohlen <sup>140</sup>. Calcium scheint jedoch einen positiven Effekt auf die

Krankheitsprävention auszuüben, allerdings nur bei Hochrisikopatientinnen und in Gebieten mit einer verminderten Calciumaufnahme. So wird für diese Regionen und Personengruppe eine Ergänzung mit Calcium 1,5-2 mg/Tag als Prävention empfohlen <sup>31, 109, 140</sup>.

Auch scheint die prophylaktische Einnahme von Vitamin D keinen positiven Einfluss auf die Vermeidung einer Präeklampsie zu haben <sup>140</sup>.

Acetylsalicylsäure (ASS), als Hemmer der Thromboxan (A<sub>2</sub>)-synthese zeigt jedoch positive Auswirkungen hinsichtlich der Krankheitsprävention, indem es die Dysbalance zugunsten des Prostacyklins verschiebt. So kann ASS, niedrig dosiert die Präeklampsierate je nach Literatur um bis zu 17-19% senken <sup>94, 109</sup>. Empfohlen wird für Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko eine tägliche orale Dosis von 75-100 mg, wobei Schwangere mit bereits vorhandenen Risikofaktoren am meisten von einer ASS-Therapie profitieren <sup>94, 140</sup>.

Die Gabe von Heparin scheint das Risiko, an einer Präeklampsie zu erkranken, nur bei Frauen mit bekannter Thrombophilie zu senken <sup>109</sup>.

## 1.7. Therapie & Prognose

Die einzige kausale und kurative Therapie der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms ist nach wie vor die Entbindung des Kindes bzw. die Entfernung der Plazenta aus dem Körper der Mutter <sup>9, 87, 94, 109, 126</sup>.

Hierbei gilt es einerseits abzuwägen zwischen möglichen Schäden des Feten durch eine Frühgeburt und andererseits den möglichen Komplikationen für die Schwangere, was bisweilen eine große Herausforderung für die Geburtshelfer und Ärzte darstellen kann.

So ist die Entscheidung über eine Beendigung der Schwangerschaft oder für eine abwartende Haltung abhängig vom Gestationsalter, dem fetalen Status und dem Zustand der Schwangeren <sup>109, 126</sup>. In der Regel ist eine Entbindung nach der abgeschlossenen 37. SSW indiziert <sup>8, 9</sup>. Eine pauschale Antwort auf die Frage des bestmöglichen Entbindungszeitpunktes gibt es jedoch nicht. Sowohl Leitlinien als auch aktuelle Studien müssen immer bei der Entscheidungsfindung zu Rate gezogen werden.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen ab der vollendeten 34. SSW bis zu 37. SSW eine möglichst rasche Entbindung der Schwangeren bei Vorliegen einer schweren Form der Präeklampsie oder einem HELLP-Syndrom. Dies gilt auch bei schwerer fetaler Wachstumsrestriktion < 5. Perzentile und gleichzeitigem pathologischen fetoplazentaren Blutfluss <sup>8, 9, 94</sup>.

Kommt es aufgrund der Multisystemerkrankung für die Schwangere zu einer lebensbedrohlichen Situation, sollte sie intensivmedizinisch betreut werden <sup>120</sup>.

Ohne eine IUGR, ein pathologisches CTG oder einen auffälligen Dopplerbefund kann nach

der abgeschlossenen 37. SSW die Geburt in Betracht gezogen werden <sup>94, 109</sup>. Wichtig ist hierbei das engmaschige Monitoring von werdener Mutter und Kind.

Schwangere zwischen der 24. und 33+6 SSW sollten in einem speziellen Perinatalzentrum betreut werden, um die neonatale Morbidität und Mortalität zu senken <sup>9, 94</sup>.

Eine Abschätzung des Risikos und mögliche Vorteile eines abwartenden Verhaltens müssen unter Berücksichtigung maternaler und fetaler Veränderungen ständig neu erfolgen. Wichtig für diese jeweilige Entscheidung ist nicht nur das Schwangerschaftsalter, sondern auch die Frage nach einer abgeschlossenen Lungenreife (RDS-Prophylaxe zur Vermeidung eines **Respiratory Distress Syndromes**) <sup>9</sup>. Hierbei ist eine Prolongation der Gravidität um 48 Stunden wünschenswert, damit eine optimale Wirkung der medikamentös applizierten Lungenreifeinduktion erzielt werden kann.

Bei einem fulminanten HELLP-Syndrom oder einer nicht zu kontrollierenden Hypertonie kann diese Zeit jedoch oftmals nicht abgewartet werden <sup>126</sup>. Im Durchschnitt kann eine Verlängerung von 5-10 Tagen erzielt werden, die besonders die verbesserten Prognosechancen der Feten zwischen der 24. und 26. SSW entscheidend beeinflusst <sup>120</sup>.

Unter der 24. SSW ist mit erheblicher perinataler und maternaler Morbidität und Mortalität zu rechnen. Hierbei ist eine individuelle Entscheidung über eine Schwangerschaftsverlängerung besonders wichtig und mit der Schwangeren bzw. dem Elternpaar ausführlich zu besprechen. So liegt die Komplikationsrate für die Schwangere in diesem Gestationsalter bei 65% und die perinatale Mortalität bei 82% <sup>9, 94</sup>.

Neben den fetalen Indikationen gibt es natürlich auch maternale Indikationen zur Einleitung einer Entbindung. Hierbei muss jedoch in jedem Einzelfall die Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung aufgrund maternaler Indikation gegen den Wert des Abschlusses einer RDS-Prophylaxe abgewogen werden. Zu den maternalen Faktoren zählt eine therapierefraktäre schwere Hypertonie, eine therapierefraktäre Niereninsuffizienz, ein akutes Lungenödem, eine DIC, persistierenden schwere Oberbauchschmerzen, persistierende zentralnervöse Symptome (Kopfschmerzen, Augenflimmern, Erbrechen), eine Eklampsie, sowie andere Komplikationen, z.b. Verdacht auf eine intrazerebrale Blutung oder ein Leberhämatom oder die Gefahr einer frühzeitigen Plazentalösung <sup>9, 94, 120</sup>.

Bei all diesen Faktoren ist eine Entbindung per sectionem indiziert <sup>94</sup>.

Nur bei stabilem maternalen und fetalen Zustand und unter permanenter Überwachung kann die Geburt des Kindes vaginal erfolgen. Bei schwerer Präeklampsie jedoch ist die operative Entbindung abhängig von der Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung und der Zervixreife eine mögliche und meistens prognostisch bessere Option <sup>9, 39, 94</sup>.

Neben körperlicher Ruhe und Schonung umfasst die symptomatische Therapie bei der Präeklampsie die Blutdrucksenkung, die Krampfprophylaxe, sowie die Induktion der fetalen



Lungenreife beim Feten. Ein Nutzen für die Entwicklung des Feten sowie eine Prognoseverbesserung des Kindes durch eine medikamentöse Senkung des Blutdrucks konnte bis heute nicht nachgewiesen werden <sup>9, 120, 140</sup>. Ziel der medikamentösen Blutdrucksenkung ist vielmehr die Prävention und Vermeidung von kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, die die häufigste Ursache mütterlicher Mortalität und Morbidität in Industrienationen ausmacht <sup>1, 109, 120</sup>.

Ab Blutdruckwerten  $\geq 170/110$  mmHg sollte eine antihypertensive Therapie erfolgen sowie bei bereits bestehender chronischer Hypertonie oder einer Propfkonstellation bereits bei Werten von  $\geq 160/100$  mmHg <sup>9, 94, 102, 109, 126</sup>. Der Zielblutdruck sollte nicht normotensive Werte annehmen, jedoch zwischen 140-150 mmHg systolisch und 80-100 mmHg diastolisch betragen <sup>52, 94, 120, 126</sup>. Bei Blutdruckwerten  $< 160/100$  mmHg führt eine medikamentöse antihypertensive Therapie zu vermehrten Fällen wachstumsretardierter Kinder und zu vermindertem Geburtsgewicht <sup>52, 94, 120</sup>.

Jede initiale Behandlung mit Antihypertensiva sollte unter CTG-Kontrollen erfolgen, da ein starker Blutdruckabfall eine akute Gefahr für den Feten bedeuten kann <sup>9, 94, 126</sup>.

Das Mittel der 1. Wahl für eine Langzeitbehandlung ist Alpha-Methyldopa, ein an den  $\alpha$ -Rezeptoren agonistisch wirkendes Medikament, welches sehr effektiv ist zu sein scheint und wenige Nebenwirkungen aufweist <sup>9, 52, 94, 120</sup>. Mittel der 2. Wahl und eingeschränkt geeignet sind unter anderem kardioselektive ( $\beta_1$ )-Blocker wie Metoprolol. Diese haben jedoch laut mehrerer Studien einen negativen Einfluss auf die uteroplazentare Perfusion und führen somit zu einer Wachstumsrestriktion, sodass sie nicht bei Vorliegen einer IUGR eingesetzt werden sollten <sup>9, 120, 140</sup>. Ein weiteres Medikament ist Dihydralazin, welches jedoch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil der Mutter, sowie eine erhöhte Rate fetaler Komplikationen (z.B. eine frühzeitige Plazentalösung) nach sich zieht <sup>9, 52, 94, 109</sup>.

Für die Akuttherapie steht der Kalziumkanalblocker Nifedipin als orale Applikation zur Verfügung. Zur intravenösen Therapie wird der  $\alpha$ -Rezeptorantagonist Urapidil in Akutsituationen herangezogen. Beachten muss man bei beiden Medikamenten den „off-label-use“ (Verordnung eines Medikamentes außerhalb des genehmigten Gebrauches bezüglich der Indikation) <sup>9, 109, 120</sup>.

Zur Prophylaxe und Therapie eines eklamptischen Anfalls wird Magnesium i.v. als vasodilatierendes Medikament eingesetzt. Magnesiumsulfat hat neben einer sedierenden eine zentrale vasorelaxierende Wirkung, reduziert Krampfanfälle, vermeidet Komplikationen einer Eklampsie und vermindert mütterliche Todesfälle.

Die Behandlung eines HELLP-Syndroms basiert auf denselben Grundzügen einer Therapie bei Präeklampsie. Zusätzlich zu einer routinemäßigen Gabe von Betamethason als fetale

Lungenreife (< 34. SSW.) kann eine Remission des HELLP-Syndroms und eine Verlängerung der Schwangerschaft durch Gabe von Glukokortikoiden, die nicht die Plazentaschranke passieren (Prednisolon, Dexamethason), erzielt werden <sup>94</sup>. Die Wahrscheinlichkeit, dass das HELLP-Syndrom eine Entzündungsform einer schweren Präeklampsie und Ähnlichkeiten eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) aufweist, führte zu der Überlegung einer anti-entzündlichen/immunsuppressiven Therapie, speziell mit Kortikosteroiden <sup>70</sup>.

Ein Therapieversuch mit Methylprednisolon kann insbesondere vor der 32. SSW versucht werden. Methylprednisolon ist jedoch eingeschränkt plazentagängig, sodass eine Lungenreifetherapie zusätzlich notwendig ist <sup>9, 126</sup>.

In einer Vielzahl klinischer Studien führte eine Behandlung mit Glukokortikoiden zu einer klinischen Remission von unterschiedlicher Dauer. Eine frühere Studie von Amorim et al. konnte nachweisen, dass die Glukokortikoidbehandlung im Gegensatz zur Placebogruppe zu signifikant vermindertem Auftreten eines „respiratory distress syndrome“ beim Neugeborenen führt. Kortikosteroide seien darüber hinaus mit einem reduzierten Risiko für neonatale Hirnblutungen, Infektionen und neonatale Todesfälle assoziiert <sup>5</sup>.

In einer Studie zeigte die Behandlung mit Dexamethason i.v. eine signifikante Reduzierung der Leberwerte sowie eine deutliche Zunahme der Thrombozyten innerhalb von 24 Stunden nach Applikation. Auch waren die zirkulierenden Interleukin-6-Werte, sFlt-1 und sEndoglin reduziert, die Angiotensin-II Rezeptoren Autoantikörper blieben unverändert <sup>130</sup>.

Die Effektivität und Sicherheit einer Kortikosteroidtherapie ist bis heute zum Teil ungewiss und aufgrund vieler Studien mit leider kleiner Fallzahl ist die Datenlage sehr ungenau. Die Steroidgabe, als konservatives Management des HELLP-Syndroms, hat sich trotz Fehlens randomisierter Studien, mehr und mehr im klinischen Alltag etabliert, und so ist eine Gabe von Methylprednisolon 32 mg. i.v. bei einer Schwangerschaft < 34.SSW klinisch üblich geworden <sup>109, 120, 140</sup>.

Nach der Beendigung der Schwangerschaft erfolgt in der Regel innerhalb einiger Tage nach der Geburt eine restitutio ad integrum bezüglich des Blutdruckes. In ca. 5% aller Fälle bleibt jedoch bei Schwangeren mit einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie ein erhöhter Blutdruck bestehen <sup>102</sup>. Das Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, eingeschlossen Präeklampsie und HELLP-Syndrom in jungen Jahren, kann mit der späteren Entwicklung einer chronischen Hypertonie im Gegensatz zu Frauen ohne diese Erkrankung als wahrscheinlich angesehen werden <sup>102, 126</sup>. Folglich haben Frauen mit einer schweren Präeklampsie ein signifikant erhöhtes Risiko, im späteren Leben kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln <sup>94, 102</sup>.

## 2 Natrium

### 2.1. Wasserhaushalt im Körper – speziell bei Neugeborenen

Natrium (Na), ein Elektrolyt, ist eine Substanz, die zusammen mit anderen Mineralien im menschlichen Körper lebenswichtige Aufgaben erfüllt.

Die Funktionsabläufe im Körper sind vom ausreichenden Vorhandensein der Elektrolyte abhängig. Das Gesamtkörperwasser (total body water, TBW) setzt sich aus Extrazellular- und Intrazellularflüssigkeit zusammen und bezeichnet den gesamten Wasseranteil des menschlichen Körpers <sup>57</sup>.

Der Großteil des Natriums befindet sich im Extrazellularraum, wobei sich die Extrazellularflüssigkeit auf den interstitiellen (80%) und den intravasalen (20%) Raum verteilt. Hingegen befindet sich nur ein kleiner Teil im Inneren der Zellen <sup>88, 92, 113, 114</sup>.

Das bedeutsamste Kation (positiv geladenes Molekül) in der interstitiellen Flüssigkeit und im Plasma ist Natrium, als wichtige Anionen (negativ geladene Moleküle) sind Bicarbonat und Chlorid zu nennen <sup>88, 92</sup>. Die intrazelluläre Flüssigkeit hingegen enthält als wichtige Kationen Kalium und Magnesium, als bedeutsame Anionen fungieren organische Phosphate und Proteine <sup>92, 114</sup>. Über einen aktiven Transport, die Natrium-Kalium-ATPase ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , Natriumpumpe) wird das Konzentrationsgefälle zwischen dem hohen Natriumgehalt im Extrazellularraum und dem hohen Kaliumgehalt im Intrazellularraum aufrechterhalten.

#### Das Neugeborene in den ersten Lebenstagen

Der Wassergehalt des Körpers ist abhängig vom Alter. So kommt es intrauterin und im ersten Lebensjahr zu einem schnellen, später langsameren Abfall des Körperwassers. Die Gesamtkörperflüssigkeit beim Frühgeborenen beträgt in der 28.SSW 80% der Körpermasse, verringert sich beim Termingeborenen auf 70-75%, beim Säugling liegt sie bei 65-70% und erreicht bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 60% <sup>16, 76, 92, 113</sup>.

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Extra- zu Intrazellulärflüssigkeit, sodass es im Säuglingsalter zu einer Umverteilung von 1:1 auf 1:2 kommt. Diese lässt sich auf die Abnahme der extrazellulären Flüssigkeit zurückführen <sup>16, 92</sup>.

Postnatal kommt es zu einer Adaptation des Neugeborenen, welche nach einem charakteristischen Muster abläuft. Die prädiuretische Phase umfasst die ersten beiden Lebenstage. Hierbei verliert das Neugeborene hauptsächlich über die „Perspiratio insensibilis“ (Wasserabgabe über die Atemluft und Haut) Flüssigkeit. In dieser Phase ist die Urinmenge minimal und unabhängig von einer applizierten Flüssigkeitsmenge. Dieser transepidermale Flüssigkeitsverlust ist besonders bei Frühgeborenen sehr hoch. Ein erhöhter Wasserverlust entsteht des Weiteren durch Schwitzen, Fieber, Hyperventilation oder Tachypnoe <sup>92, 113</sup>.

Darauf folgt nun die diuretische Phase, die in ihrer Länge variieren kann. Hierbei tragen die Nieren zunehmend eine bedeutendere Rolle in der Flüssigkeitsregulation. Auch in diesem Stadium ist die Diurese unabhängig von der Flüssigkeitszufuhr. In der postdiuretischen Phase entwickelt sich schließlich eine Homöostase, bei der die Urinproduktion an die verabreichte Flüssigkeitsmenge angepasst wird. Der Einfluss der Haut hinsichtlich des Flüssigkeitshaushaltes nimmt durch die Ausreifung des Stratum corneum (mit der 34 SSW gut entwickelt) ab, wodurch die Flüssigkeitsbilanz in dieser Phase vor allem durch die Nieren reguliert wird <sup>113</sup>. Jedes Neugeborene durchläuft diese drei beschriebenen Phasen in einem individuellen Ausmaß, jedoch scheinen die Phasen umso ausgeprägter zu sein, je unreifer das Neugeborene ist.

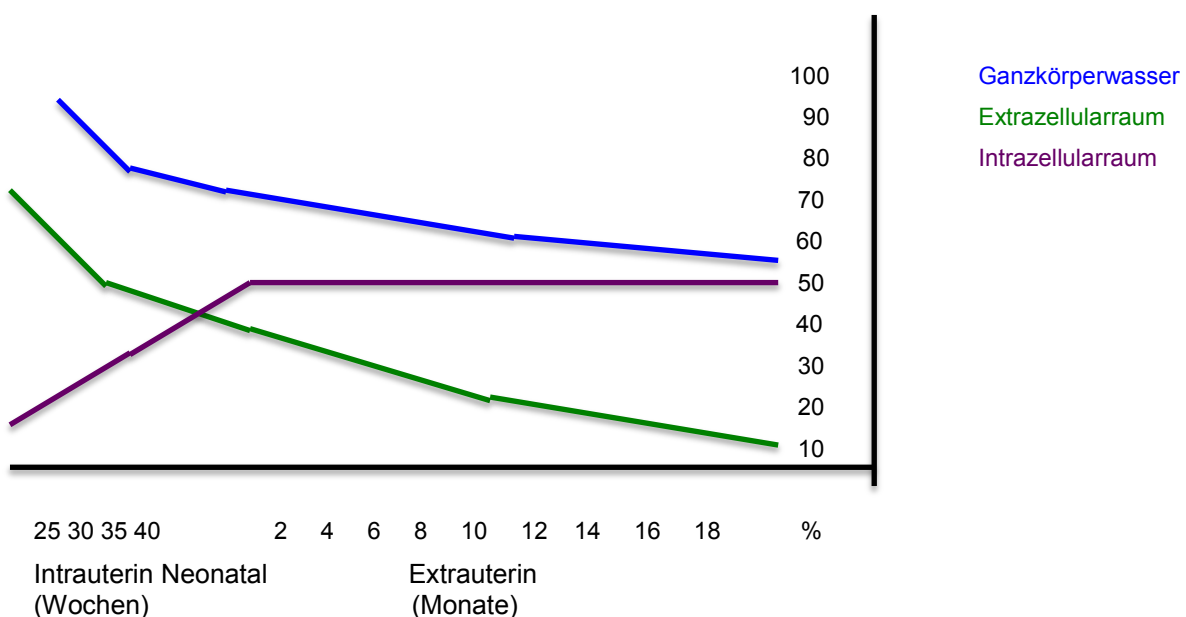


Abbildung 4: Veränderungen der Körperflüssigkeiten in Abhängigkeit vom Wachstum (modifiziert nach Rascher und Brace) <sup>16, 92</sup>

Auch die physiologisch bedingte Gewichtsabnahme nach der Geburt ist auf den Verlust von Natrium und Wasser durch die Nieren und somit eine Abnahme der Extrazellularflüssigkeit zurückzuführen <sup>92, 113, 114</sup>. Hierbei entwickelt sich eine Reduktion der Flüssigkeitsmenge im extrazellulären interstitiellen Flüssigkeitskompartiment, die weniger auf eine Verschiebung von intra- nach extrazellulär als auf die oben genannte physiologische Gewichtsabnahme postnatal zurückzuführen ist. Der Gewichtsverlust beträgt beim Frühgeborenen bis zu 15%, beim Termingeborenen ungefähr 10% <sup>11, 16, 113, 114</sup>. Dieser wird jedoch nicht als Dehydrierung, sondern als physiologische Adaptation an das extrauterine Leben gesehen.

Des Weiteren kommt es postnatal zu einem Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes,

wodurch der linksatriale venöse Rückfluss zunimmt. Hieraus resultiert eine Dehnung der Vorhofmuskulatur, die wiederum zur Ausschüttung des „atrial natriuretic peptide“ (ANP) führt. Diurese, Natriurese und Gewichtsverlust sind die Folge<sup>77, 114</sup>. Durch die ANP-vermittelte Kontraktion des Extrazellularraums kann es in den ersten Lebenstagen zu einer negativen Natriumbilanz des Neugeborenen kommen<sup>113</sup>.

Anhand dieser Beschreibungen ist leicht zu erkennen, dass die Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolythomöostase wichtig für den Organismus ist und durch verschiedene Faktoren, z.B. eine Frühgeburt, leicht in ein Ungleichgewicht gebracht werden kann.

## **2.2. Natriumhaushalt – seine Bedeutung für die kindliche Entwicklung**

Der Natriumhaushalt ist komplex reguliert und wird streng kontrolliert und es besteht eine enge Beziehung zur Regulation des Wasserhaushaltes.

Eine wichtige Rolle spielt hierbei das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Nimmt der Natriumbestand durch eine verminderte Zufuhr (z.B. durch die Nahrung) oder durch eine erhöhte Ausscheidung ab, so führt dies zu einer Senkung des Plasmavolumens. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung von Renin und der Mechanismus des RAAS wird in Gang gesetzt. Hieraus resultiert eine vermehrte Natriumrückresorption in den Nieren; gleichzeitig nimmt die Natriumkonzentration im Urin ab. Der umgekehrte Vorgang, die Hemmung von Renin findet statt, wenn zuviel Natrium im Körper vorhanden ist. Die Filtration von Wasser und gelösten Teilchen erfolgt in den Glomeruli der Nierenrinde. Sowohl der proximale Tubulus als auch der dünne absteigende Teil der Henle-Schleife sind durchlässig für Natriumchlorid (NaCl) als auch für Wasser, wobei der Großteil von beidem im proximalen Tubulus rückresorbiert wird. Während der dicke aufsteigende Teil der Henle-Schleife für Wasser undurchlässig ist, wird Natrium in allen Nephronsegmenten resorbiert. Treibende Kraft der Na<sup>+</sup>- Rückresorption ist der elektrochemische Natriumgradient. Des Weiteren bestehen natriumgekoppelte Transportprozesse; sowohl Symportcarrier (Transport von Teilchen in der gleichen Richtung) z.B. Glucose und Aminosäuren als auch Antiportcarrier (Transport in entgegengesetzter Richtung) z.B. Bikarbonat, die zu einer Rückresorption des Natriums führen. Der Rest des Natriums wird parazellulär (durch die zunehmende Resorption von Chloridionen) sowie durch „solvent drag“ (gelöste Teilchen werden durch das resorbierte Wasser mitgerissen) aufgenommen. Die letzten Schritte der Urinkonzentration finden im distalen Tubulus und im Sammelrohr statt und sind wichtig für die Feinabstimmung der Harnzusammensetzung. Die Harnkonzentrierung im Sammelrohr erfolgt ADH-abhängig (Antidiuretisches Hormon, Vasopressin). So wird in Anwesenheit von ADH eine G-Protein gekoppelte Signalkaskade in Gang gesetzt, wobei zyklisches

Adenosinmonophosphat (cAMP) als „second messenger“ fungiert und am Ende der Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin 2) erfolgt. Bei Abwesenheit von Vasopressin, welches im Hypothalamus produziert und vom Hypophysenhinterlappen sezerniert wird, kommt es zu einer Verdünnung der tubulären Flüssigkeit und letzten Endes zu einer Harnverdünnung <sup>48, 57, 62</sup>.

## Entwicklung des RAAS

### Pränatal

Beim Menschen beginnt die Entwicklung von Genen, die für die Ausbildung des RAAS und die Ausbildung des Urogenitaltraktes verantwortlich sind, bereits in einem Embryonalalter von 23-24 Tagen <sup>106</sup>. AT<sub>1</sub> und AT<sub>2</sub> Rezeptoren sind bereits früh entwickelt (24. Gestationstag) und können einen Hinweis auf ihre Beteiligung an der Organentwicklung geben. In der embryonalen Entwicklung sind bereits am 30-35. Tag alle Komponenten des RAAS in der embryonalen Niere vollständig entwickelt und ausgeprägt. Angiotensin Converting Enzyme (ACE), welches für die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II verantwortlich ist, spielt eine wichtige Rolle für das fetale Wachstum sowie für die fortschreitende Entwicklung <sup>80</sup>. So ist auch zu erklären, warum die Gabe von ACE-Hemmern im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft zu einer Fetopathie mit Oligohydramnion, intrauteriner Wachstumsretardierung, Nierendysplasie, Anurie und intrauterinem Fruchttod führt <sup>118</sup>.

### Postnatal

Das RAAS ist in der Neonatalperiode, sowie im Säuglingsalter weitaus aktiver, als im Kindesalter. Die Plasminogenaktivität und der Plasmaaldosteronspiegel sind bei Frühgeborenen in den ersten 3 Lebenswochen deutlich erhöht. Hingegen ist die Konzentration von ACE im Serum bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern vermindert <sup>80</sup>. Eine Studie des Jahres 2006 verglich die Angiotensin II – Spiegel von insgesamt 46 Kindern (sowohl normalgewichtige als auch untergewichtige Kinder bezogen auf das Gestationsalter) und konnte einen erhöhten Angiotensin II-Spiegel am 7. Lebenstag bei den VLBW (very low birth weight) Kindern feststellen <sup>75</sup>.

## Natrium-Homöostase in der Peri- und Neonatalperiode

Intrauterin gewährleisten die Wechselbeziehungen zwischen mütterlicher und fetaler Zirkulation und das Fruchtwasser die Versorgung des Feten mit Nährstoffen und Wasser, die wichtig für das Wachstum sind. Die fetale Natriumkonzentration im Plasma ist zwischen der 18. und 40. SSW relativ beständig und unterscheidet sich nicht signifikant von der

mütterlichen Plasmanatriumkonzentration. Sie ist geringfügig niedriger und begünstigt somit den passiven Natriumtransport zum Fetus <sup>40</sup>. Allgemein gesehen, geschieht der Transport von Natrium sowohl auf passivem als auch auf aktivem (z.B.  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchanger) Weg. Die Aufrechterhaltung der Serumnatriumkonzentration wird normalerweise sowohl über die Retention als auch über die Ausscheidung reguliert. Neugeborene haben jedoch nur begrenzt die Möglichkeit, Natrium bei Restriktion zurückzuhalten und bei Überschuss auszuscheiden. Gerade frühgeborene Kinder < 35. SSW scheinen zwangsläufig einen Natriumverlust aufzuweisen, der durch die Anpassung an die extrauterinen Verhältnisse bedingt ist. Dies ist wiederum das Ergebnis der der Flüssigkeitsverschiebung zum Zeitpunkt der Geburt und der Abgabe von extrazellulärem Natrium durch die Niere <sup>114</sup>. Reifgeborene Kinder filtern nur 4-5% des Plasmavolumens, welches die Niere eines Erwachsenen gewährleisten kann (120 ml/min). Trotz eines relativen Mangels an Natriumtransportern sind die reifen Neugeborenen in der Lage, Natrium im Körper zurückzubehalten. Der verminderte Effekt natriuretischer Faktoren (ANP, Dopamin, NO), welche die Natriumausscheidung erhöhen und die geringe Anzahl von Aquaporinkanälen, die mit zunehmendem Alter ansteigt, tragen folglich dazu bei <sup>21, 78, 80</sup>.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Natriumaufnahme bei Neugeborenen und Kindern gering. Dies liegt im Neugeborenenalter hauptsächlich daran, dass der Natriumgehalt in der Muttermilch lediglich 0,5-1,0 mmol Natrium pro 100 ml beträgt. Wie bereits im oberen Textabschnitt erwähnt, ist eine positive Natriumbilanz jedoch wichtig für die Aufrechterhaltung des Wachstums <sup>80, 113</sup>. So ist die Menge an Natrium zwar für Reifgeborene ausreichend, Frühgeborene benötigen jedoch aufgrund der tubulären Unreife eine Zufuhr von ungefähr 4 mmol/kgKG/Tag bis zur 34. SSW, wobei es sich hierbei nur um einen Richtwert handelt <sup>76</sup>. Neben der Aufrechterhaltung der Flüssigkeitskompartimente, der Regulation des Blutdrucks und des osmotischen Gleichgewichts fungiert Natrium beim Neugeborenen als wichtiger Wachstumsfaktor, sodass baldmöglichst eine positive Natriumbilanz erzielt werden sollte <sup>39, 80, 113</sup>.

So inhibiert ein chronischer Natriummangel in unreifen Zellen die DNA-Synthese und verhindert eine adäquate Gewichts- und Längenzunahme des Neugeborenen sowie die Entwicklung des Gehirns. Des Weiteren lässt sich der Natriumverlust mit einer ungünstigen psychomotorischen Entwicklung assoziieren, da Natrium sehr wichtig für die menschliche Gehirnentwicklung ist <sup>21, 43, 114</sup>. Natrium scheint neben dem Einfluss auf kognitive und mentale Funktionen auch einen wichtigen Faktor bei der Ausreifung des Gehörsinnes zu haben, da eine schwere Hyponatriämie ein erhöhtes Risiko für eine zentrale Hörschädigung bei Frühgeborenen mit sich bringt <sup>32</sup>. Gemeinsam mit Kalium ist Natrium an der

Nervenleitung und Muskelkontraktion beteiligt. Da Kalium vorherrschend in den Zellen vorhanden ist, Natrium sich überwiegend ausserhalb der Zellen befindet, strömen bei einem elektrischen Impuls Kaliumionen aus der Zelle heraus, sowie Natrium in sie hinein. Dadurch können Nervensignale übertragen und die Muskelzellen zur Kontraktion gereizt werden. Daneben fungiert Natrium auch als Baustein beim Knochenaufbau und trägt somit einen wichtigen Teil zum Längenwachstum und zur Knochenmineralisierung bei <sup>48</sup>.

## 2.3. Hyponatriämie

### 2.3.1. Definition & Klassifikation

Die Hyponatriämie zählt zu den häufigsten, aber auch zu den am wenigsten verstandenen Elektrolytstörungen und kann mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert sein <sup>22, 56</sup>.

Auch wenn eine Hyponatriämie in den meisten Fällen symptomlos bleibt und keiner weiteren Behandlung bedarf, kann sie doch zu ernststen Komplikationen führen <sup>51</sup>.

Unter normalen Bedingungen liegt die Natriumkonzentration im Blut bei 135-145 mmol/l und ist zusammen mit den Anionen Bikarbonat und Chlorid für die Osmolalität (molare Konzentration an gelösten Teilchen pro kg Wasser) des Extrazellularraums verantwortlich <sup>79, 88, 92</sup>.

Eine Hyponatriämie ist Ausdruck einer Störung der Osmoregulation, also der Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes in der extrazellulären Flüssigkeit. Somit ist eine verminderte Osmolalität des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens immer mit einer Hyponatriämie verbunden, die jedoch auch bei Situationen mit normaler oder erhöhter Osmolalität des Extrazellulärums auftreten kann.

Je nach Angaben in der Literatur beträgt die Osmolalität im Plasma 275-300 mosmol/kg H<sub>2</sub>O <sup>56, 64, 92</sup>.

So lässt sich die Hyponatriämie in Abhängigkeit von der Osmolalität in folgende Formen unterteilen:

- normoton (normoosmolar)
- hypoton (hypoosmolar)
- hyperton (hyperosmolar)

Die hypotone Hyponatriämie kommt hierbei am häufigsten vor <sup>2</sup>.

Bestimmender Faktor der Natriumkonzentration ist der Wassergehalt des Plasmas, der wiederum durch Wasseraufnahme (z.B. Durst), unmerkliche Verluste und Verdünnung des Urins bestimmt wird <sup>88</sup>. In der Literatur wird eine Hyponatriämie in den meisten Fällen ab einer Serumkonzentration von < 135 mmol/l definiert <sup>62, 79, 88</sup>. Hingegen bezeichnet eine



andere Forschungsgruppe erst Natriumwerte ab  $< 130$  mmol/l als Hyponatriämie, die besonders beim Neugeborenen noch toleriert werden können <sup>114</sup>.

Generell kann ein Natriumwert zwischen 132-147 mmol/l im Serum bei Neugeborenen am ersten Lebenstag als normal angesehen werden <sup>73</sup>.

### Neonatale Hyponatriämie

Bei Neugeborenen wird zwischen einer früh auftretenden Hyponatriämie (early-onset hyponatremia), die sich innerhalb der ersten Lebenswoche und einer sich später entwickelnden (late-onset hyponatremia) unterschieden. Eine frühe Form der Hyponatriämie tritt in Verbindung mit einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr der Mutter aufgrund einer Störung hinsichtlich der ADH - Freisetzung und durch eine salzarme parenterale Flüssigkeitsgabe auf. Des Weiteren haben Neugeborene, deren Mütter sich einer natriumarmen Diät unterziehen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer frühen Hyponatriämie <sup>114</sup>.

Das spätere Auftreten einer Hyponatriämie beim Neugeborenen basiert in den meisten Fällen auf einer Kombination durch eine inadäquate Natriumaufnahme, einen renalen Salzverlust und einer Flüssigkeitsretention. Folglich werden das Vorkommen, der Schweregrad und die Dauer der Elektrolytstörung durch die Reife des Neugeborenen sowie das Ernährungsprotokoll beeinflusst <sup>114</sup>. Auch scheinen Frühgeborene mit einer spät auftretenden Hyponatriämie grundsätzlich asymptomatisch zu sein, jedoch entwickeln wenige von ihnen eine Apnoe und neigen zu erhöhter Anfalls- und Krampfbereitschaft <sup>114</sup>.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei Neugeborenen ist die Unterscheidung zwischen einer Hyponatriämie mit Gewichtszu- oder -abnahme, um die vielen möglichen Ursachen dieser Elektrolytstörung eingrenzen zu können.

Zu den Differentialdiagnosen einer Hyponatriämie mit Gewichtszunahme gehören:

- iatrogene Überwässerung
- zu hohe ADH-Sekretion nach Meningitis, Sepsis, Asphyxie oder Hirnblutung

Ursachen einer Hyponatriämie mit Gewichtsverlust (Natriumdefizit) sind hingegen:

- gesteigerte Natriurese
- Diuretikatherapie
- adrenogenitales Syndrom
- Erbrechen, Diarrhö
- mangelnde Zufuhr
- verzögerter oraler Nahrungsaufbau
- gestörte tubuläre Na-Rückresorption (sehr unreife Frühgeborene) <sup>12</sup>

### 2.3.2. Klinik

Die auftretenden Symptome sind abhängig von der Schwere der Hyponatriämie und der Zeit, in der sich die Elektrolytstörung entwickelt <sup>6, 56</sup>. Folglich tritt eine deutliche klinische Symptomatik bei einer sich schnell entwickelnden Hyponatriämie und einem großen Abfall der Natriumserumkonzentration auf.

Da das Gehirn aufgrund der Begrenzung durch den knöchernen Schädel das Organ ist, welches für eine verminderte Natriumkonzentration am meisten anfällig ist, lassen sich viele Symptome hierdurch erklären <sup>62</sup>. Über einer Natriumkonzentration im Serum von  $> 125$  mmol/l treten in seltenen Fällen schwerwiegende klinische Symptome auf. Bei den meisten Patienten mit einem Natriumspiegel von 125-130 mmol/l spielen gastrointestinalen Symptome wie Übelkeit und Erbrechen eine vorherrschende Rolle <sup>6, 56, 62, 88</sup>.

Wenn die Natriumkonzentration auf  $< 125$  mmol/l absinkt, dominiert die neuropsychiatrische Symptomatik mit Muskelkrämpfen, Lethargie, und Unruhe. In schwerwiegenden Fällen kann es zu einer Steigerung des intrakraniellen Druckes kommen, was ein Hirnödem nach sich ziehen kann und zu neurologischen Symptomen führt. Bei Kindern kommt es aufgrund eines verhältnismäßig großen Gehirns im Vergleich zum Schädelraum relativ rasch zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes. Auf schwere Komplikationen können sowohl ein komatöser Bewusstseinszustand des Patienten sowie zerebrale Anfälle oder eine obere Einklemmung des Gehirns hindeuten. Diese Symptome treten häufiger bei sich schnell entwickelnder Hyponatriämie auf und können zu einer permanenten Schädigung des Gehirns führen <sup>56, 62, 88</sup>.

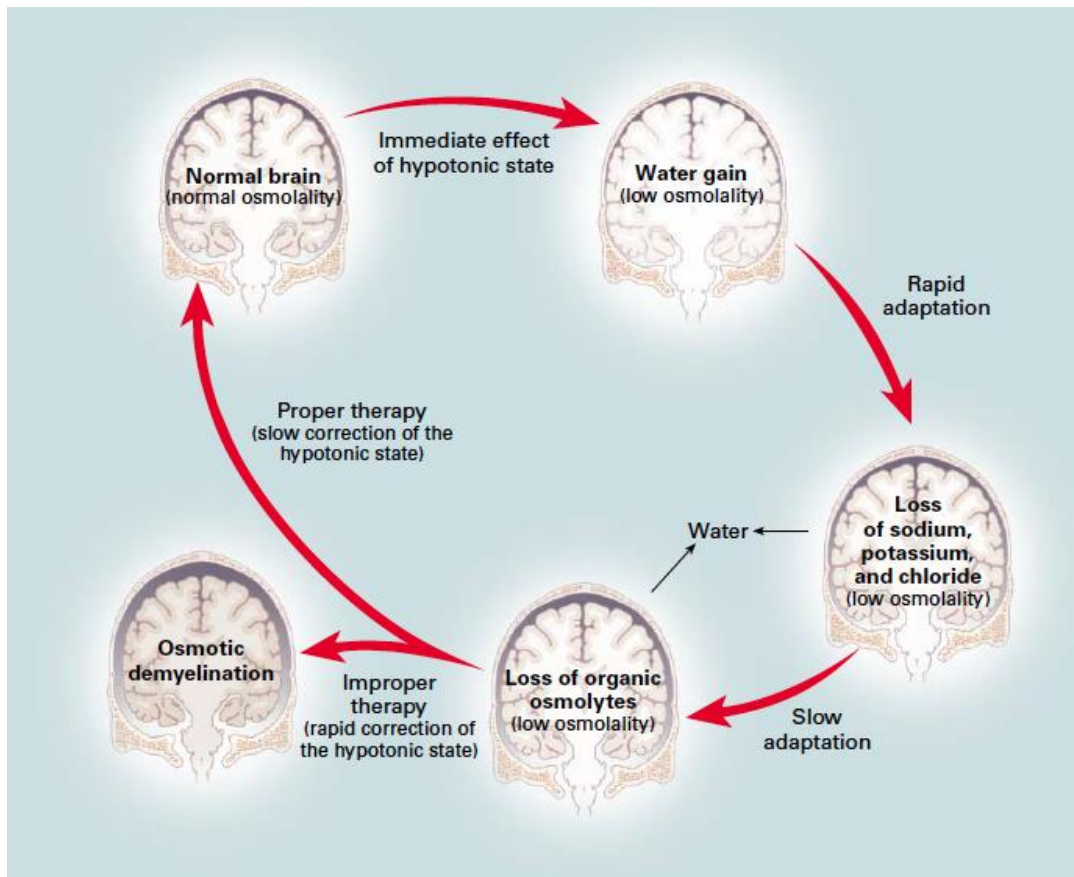


Abbildung 5: Die Auswirkungen einer Hyponatriämie auf das Gehirn <sup>6</sup>

Bei einer sich langsam entwickelnden Störung der Natriumkonzentration besitzt der Körper Regulationsmechanismen, die eine sich entwickelnde Schwellung des Gehirns verhindern können. Hierbei wird ein Transport von primär Natrium, Kalium und Chlorid, später von Stoffen, wie Glutamat, Taurine oder Glutamine von intra- nach extrazellulär ermöglicht. Dies führt zu einem Wasserverlust, der die Gefahr einer Schwellung des Gehirns vermindert und weniger Symptome einer subakuten und chronischen Hyponatriämie bedingt.

### 2.3.3. Diagnostik

Für die Diagnosestellung und Therapieentscheidung ist eine Diagnostik gerade bei fehlender oder nicht eindeutiger Symptomatik unabdingbar.

Essentiell ist einerseits die Bestimmung des Volumenstatus, andererseits die Messung von Natrium im Serum und Urin.

#### 2.3.4. Therapie

Bei der Therapie der Hyponatriämie muss immer zwischen den Konsequenzen einer unbehandelten Elektrolytstörung (z.B. ein Hirnödem) und den Komplikationen einer exzessiven Therapie abgewogen werden.

Die verschiedenen Meinungen über Therapiemöglichkeiten von Hyponatriämien bei Neugeborenen und Kindern führten in den letzten Jahren immer wieder zu kritischen Betrachtungen und weisen eine sehr gegensätzliche Interpretation auf. Gerade die Gefahr von neurologischen Spätfolgen aufgrund von Hyponatriämien spielen hierbei eine wichtige Rolle. Bereits in einer Studie des Jahres 1992 wurde eine salzarme parenterale Flüssigkeitsgabe mit der einer natriumgestützten Erhaltungstherapie bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g während der ersten 5 Lebenstage verglichen. Die Serumnatriumkonzentration war signifikant höher bei Neugeborenen, die eine Erhaltungstherapie bekamen, im Vergleich zu denen, die einer Salzrestriktion unterzogen wurden. Auch war die Inzidenz einer bronchopulmonalen Dysplasie bei der Gabe salzarmer Flüssigkeiten signifikant geringer. Die Autoren befürworteten eine Natriumrestriktion und die Gabe einer geringen Menge an Flüssigkeit, um die Natriumkonzentration im Serum in ihrem normalen Bereich zu halten und die Gefahr von iatrogenen Hypernatriämien zu verhindern <sup>24</sup>. Demgegenüber sprach Wilkins gegen eine Natriumrestriktion. Er bezieht sich auf das Argument, dass Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht große Mengen Natrium ausscheiden, die zu einem schweren Natriumverlust während der ersten 2 Lebenswochen führen können. Auch wenn es anfangs teilweise zu einem Anstieg des Natriumspiegels im Serum kommen kann, fällt dieser letzten Endes kontinuierlich ab, folglich resultiert eine schwere und langanhaltende Hyponatriämie <sup>137</sup>.

Interessanterweise beschreiben Shaffer und Kollegen den Zusammenhang zwischen einer sich spät entwickelnden Hyponatriämie und einem verringerten Extrazellularraum bei Kindern, die in der 32. SSW auf die Welt kamen. Die postnatale Natriurese in den ersten 2 Lebenswochen weist einerseits auf die physiologische Reduktion des Extrazellularraums hin, andererseits auf einen Elektrolythaushalt, der sich oftmals nicht von selber normalisieren und stattdessen zu einem Natriumchloridverlust führen kann. So befürworten die Forscher eine konsequente Gabe von Natriumchlorid <sup>107</sup>. In einer randomisierten kontrollierten Studie verglichen Hartnoll et al die Effekte einer frühen (am 2. Lebenstag) mit einer späten (bei Erreichen eines Gewichtsverlustes von 6% des Geburtsgewichtes) Nahrungsergänzung mit Natrium bei Kindern, die zwischen der 25. und 30. SSW geboren wurden. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine frühe Gabe von Natrium den physiologischen Flüssigkeitsverlust verschieben und zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Neugeborenen führen kann <sup>41, 42</sup>.

In einer Langzeitstudie des Jahres 2002 fanden die Forscher interessanterweise heraus,

dass VLBW Babies < der 32. SSW, die zwischen dem 4. und 14. Lebenstag 4-5 mmol Natrium/Kg/Tag mit der Nahrung erhielten, im Alter von 10 Jahren schließlich einen besseren Intelligenzquotienten (IQ), überaus gute motorische Fertigkeiten, sowie Gedächtnisleistungen aufwiesen <sup>3</sup>.

Allgemein beträgt der Natriumbedarf bei Neugeborenen zwischen 2-4 mmol/Kg/Körpergewicht pro Tag.

Besteht ein Natriumdefizit, muss dieses nach folgender Formel ausgeglichen werden, um eine normale Konzentration von Natrium im Plasma erreichen zu können:

$$[\text{Na}_{\text{SOLL}} (\text{mmol/l}) - \text{Na}_{\text{IST}} (\text{mmol/l})] \times \text{Kg/KG} \times 0,5 \quad ^{12}$$

Bereits in den 50er Jahren empfahl Holliday die Gabe von hypotonen, intravenösen Flüssigkeitslösungen als ideale Therapie bei Kindern <sup>47</sup>. Dieses Vorgehen führte jedoch aufgrund sich häufig entwickelnder Hyponatriämien zu kritischen Auseinandersetzungen <sup>88</sup>. Neuere Daten empfehlen nun die Vermeidung einer Hyponatriämie durch Gabe von isotonischen (0,9% NaCl) oder fast isotonischen Flüssigkeitslösungen <sup>36, 37</sup>.

Den Zusammenhang zwischen einer zu schnellen Korrektur der Hyponatriämie und einer zentralen pontinen Myelinolyse (ZPM) beschrieben erstmals Kleinschmidt-DeMasters und Norenberg sowie Norenberg et al <sup>54, 81</sup>. Bei dieser neurologischen Erkrankung ist die Pathogenese zwar noch nicht eindeutig geklärt, scheinbar kommt es jedoch durch Apoptose zu einem Verlust von Oligodendrozyten und infolgedessen zu einer Demyelinisierung, insbesondere im Bereich der Pons (Hirnstamm). Bei Kindern tritt die ZPM, als Folge einer zu raschen Korrektur der Hyponatriämie viel seltener auf, als bei Erwachsenen. Das Risiko scheint jedoch besonders hoch zu sein, wenn sich die Elektrolytstörung über Tage entwickelt und die Korrektur schnell erfolgt. Trotz allem ist eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte unabdingbar und es sollte darauf geachtet werden, dass bei einer Hyponatriämie die Serumnatriumkonzentration nicht mehr als 0,5 mmol pro Stunde ansteigt <sup>113</sup>.

Besonders Frühgeborene scheinen auf eine Hyponatriämie im Neugeborenenalter sensibel zu reagieren und im Laufe ihrer Entwicklung physische, mentale und kognitive Beeinträchtigungen aufzuzeigen. So beschrieben z.B. Eltern, dass ihre Kinder später während der Kindheit Verhaltensauffälligkeiten entwickelten und häufiger unter einer Hypakusis litten <sup>13</sup>. Auch wurde ein erhöhtes Auftreten spastischer Zerebralparesen, sowie muskulär hypotoner Kinder beobachtet <sup>13</sup>. Hinzugefügt werden sollte an dieser Stelle auch der mögliche Zusammenhang zwischen im Erwachsenenalter auftretenden Erkrankungen und Störungen, die ihren Ursprung in der Pränatalperiode haben, da dieser in der heutigen Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnt. So scheinen neben einem geringen

Geburtsgewicht, Veränderungen hinsichtlich der renalen Natriumregulation, sowie der adrenokortikalen Hormone Auswirkungen auf den Blutdruck im späteren Leben zu haben <sup>65</sup>.

Es konnte auch beobachtet werden, dass sich bei Frögeborenen mit einem erniedrigten Geburtsgewicht aufgrund des übermäßig aktivierten RAAS weitreichende Folgen hinsichtlich des späteren Blutdruckverlaufs entwickeln <sup>115</sup>.

Aufgrund verschiedener Aussagen bleibt es in manchen Situationen, gerade dann, wenn nur eine milde Form der Hyponatriämie besteht, fraglich, ob eine Natriumsupplementierung bei Neugeborenen von Vorteil ist. So kann eine Natriumgabe einerseits eine negative Natriumbilanz verhindern, andererseits z.B. bei Reifgeborenen zu einer Ausdehnung des Extrazellulärraums, zu Ödemen und in manchen Fällen zu lebensbedrohlichen Hypernatriämien führen.

### 3 Forschungsstand & Hypothesenformulierung

Wie bereits ausführlich geschildert, sind die Präeklampsie und/oder das HELLP-Syndrom häufige Erkrankungen in der Schwangerschaft, die schwerwiegende Komplikationen und Folgen mit sich bringen können, sowohl für die werdende Mutter, als auch für das Neugeborene.

Auffallend war bei vielen Kindern, die in der Universitätsklinik in der Maistraße aufgrund einer Präeklampsie und/oder einem HELLP-Syndrom der Mutter entbunden wurden, ein niedriger postnataler Natriumwert.

Burrell und de Swiet beschrieben in ihrer Studie das Vorkommen einer Hyponatriämie im Rahmen einer Präeklampsie in der Schwangerschaft, sowohl bei der Schwangeren, als auch beim Neugeborenen <sup>19</sup>.

Ein ähnlicher Fall konnte auch von Ravid et al. beobachtet werden <sup>95</sup>.

Aufgrund dessen entstand die interessante Fragestellung nach der Ursache dieser Hyponatriämie beim Neugeborenen und einem möglichen Zusammenhang mit der mütterlichen Erkrankung.

Um eventuelle Rückschlüsse auf die Krankheit ziehen zu können, wurde für die Studie eine Kontrollgruppe mit Neugeborenen gesunder Schwangerer benötigt.

Ziel der Arbeit ist es, klinische Befunde, mögliche Risikofaktoren und das Outcome der Neugeborenen im Vergleich zur prospektiv ermittelten Kontrollgruppe zu diskutieren.

Auf dieser Grundlage entstanden neben der Hauptfragestellung, ob eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung als mögliche Ursache einer Hyponatriämie beim Neugeborenen angesehen werden kann, verschiedene Unterfragestellungen:

- Die Natriumwerte im Nabelschnurblut und an den ersten Lebenstagen bei reifen und frühgeborenen Kindern.
- Einfluss maternaler Schwangerschaftskomplikationen auf die gemessenen Werte.
- Wie groß ist die Differenz zwischen den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden.

## 4 Material und Methoden

### 4.1. Studiendesign

#### 4.1.1. Studientyp

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-statistische Datenanalyse. Die hierfür verwendeten Daten beziehen sich auf einen Zeitraum von Januar 2008 bis Juli 2013 und wurden in der Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben.

#### 4.1.2 Studienpopulation

Die Fallgruppe setzt sich aus den 520 Neugeborenen zusammen, die in der Zeit von Januar 2008 bis Januar 2013 geboren wurden und deren Mütter an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung litten, wohingegen die Patienten der Kontrollgruppe im Zeitraum von Mai 2013 bis Juli 2013 auf die Welt kamen und deren Mütter im Hinblick auf die Krankheit gesund sind.

#### Ein – und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden sowohl Frühgeborene ( $< 37$ . SSW), als auch Reifgeborene ( $\geq 37$ . SSW) eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden die Säuglinge, deren Daten aufgrund fehlender oder mangelhafter Dokumentation unvollständig waren.

#### Gruppeneinteilung

Für die statistische Auswertung wurden die Neugeborenen in drei Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe NG\_Neo (Fallgruppe) wird von den Kindern gebildet, die sich auf der neonatologischen Intensivstation befanden und deren Mütter in der Schwangerschaft an einer Präeklampsie und/oder einem HELLP-Syndrom erkrankten. Gruppe NG\_Normal (Fallgruppe) wird durch die gleichen Erkrankungen wie die obige Gruppe charakterisiert, allerdings lagen die Kinder nach der Geburt auf einer normalen Wöchnerinnenstation.

In der Gruppe NG\_KG (Kontrollgruppe) befinden sich alle Säuglinge, deren Mütter hinsichtlich der zu untersuchenden Erkrankung gesund sind.

- **NG\_Neo:** Neugeborene mit erkrankter Mutter – Neonatologie (111 Kinder)
- **NG\_Normal:** Neugeborene mit erkrankter Mutter – Normalstation (184 Kinder)
- **NG\_KG:** Neugeborene mit gesunder Mutter (225 Kinder)



### 4.1.3. Zielparameter

Im Zentrum der Auswertung stehen die Laborparameter der Neugeborenen. Hier wurde besonderes Augenmerk auf den ersten vorhandenen Natriumwert nach der Geburt gelegt. Untersucht wurde, ob sich die Laborwerte bei Kindern mit erkrankten Schwangeren (Fallgruppen) signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden. Um die beiden Gruppen auch hinsichtlich klinischer Parameter miteinander zu vergleichen und mögliche Zusammenhänge aufdecken zu können, wurden aus den Akten das Alter der Mutter, Zwillingsgeburten, das Geschlecht sowie Gestationsalter und Geburtsgewicht ermittelt. **Na\_1** bezieht sich auf den ermittelten Natriumwert aus der Nabelschnur in der ersten Lebensstunde. Bei einigen Kindern wurden des Weiteren teilweise oder vollständig Natriumwerte der Folgetage erhoben: **Na\_2** charakterisiert den innerhalb von 24 Std. postnatal abgenommenen Wert, **Na\_3** entspricht dem Natriumwert mindestens 24 Std. bis max. 48 Std. nach der Geburt und **Na\_4** bezieht sich auf mind. 48 Std. post natum.

### 4.2. Datenerhebung

Die Daten der Kinder der Neugeborenen Intensivstation, wurden mit Hilfe der Akten des Archivs der Neonatologie I9 der Ludwig- Maximilians- Universität erfasst. Um die Vollständigkeit der Daten zu gewährleisten, wurde zusätzlich das Dokumentations- und Qualitätssicherungsprogramm „Neolink“ zur weiteren Sammlung von Informationen herangezogen.

Die Daten der Kinder, die nach der Geburt auf die Wöchnerinnenstation der Gynäkologie und Geburtshilfe der Ludwig- Maximilians- Universität verlegt wurden, sind den mütterlichen Akten des Archivs der Frauenklinik entnommen worden. Hierbei sind die Akten von 2008 bis 2010 mikroverfilmt. Auch bei diesem Patientenkollektiv wurde der Vollständigkeit halber die Datenbank der Geburtshilfe „PIA“ verwendet.

So konnte auf eine ausreichende und umfangreiche Datenbank zurückgegriffen werden.

Die Kontrollgruppe konnte schließlich prospektiv auf der Wöchnerinnenstation im Zeitraum von Mai bis Juli 2013 erfasst werden. Hierbei wurden die Daten der Kinder direkt auf der Station aus den ‚Kurven‘ erfasst, da alle klinisch relevanten Parameter genau dokumentiert waren.

Folgende Parameter wurden hierbei untersucht:

#### Mütterliche Daten:

- Alter bei Geburt
- SSW

- Mehrlingsgeburt
- Schwangerschaftsrisiken/ -erkrankungen
- Entbindungsmodus
- Natriumwert am Tag der Entbindung (falls vorhanden)

#### Kindliche Daten:

- Geschlecht
- Geburtsgewicht
- Nabelschnur-pH
- Nabelschnur-Natriumwert am Tag der Geburt
- Natriumwerte der Folgetage (falls vorhanden)

Mit Hilfe der Blutgasanalyse (BGA) konnten der pH-Wert als auch ein Großteil der Natriumwerte ermittelt werden. Durch die Auswertung des klinischen Labors erfolgte bei wenigen Kindern die Ermittlung des ersten Natriumwertes nach der Geburt. Außerdem konnten weitere postnatal gemessene Natriumwerte bestimmt werden, die hauptsächlich der Fallgruppe NG\_Neo entstammen.

Bei dem Blutgasanalysegerät der Neonatologischen Intensivstation in der Maistrasse handelt es sich um das Model ABL 835 Flex mit der Seriennummer 754R0048N006. Die Qualitätskontrollen der RiliBÄK (Richtlinien der Bundesärztekammer) werden am Tag zweimal durchgeführt (Auto-QC-Modus). Die so ermittelten Daten gelangen über das System ‚Radiance‘ elektronisch an die Laboratoriums Medizin. Mehrmals täglich erfolgt eine automatische Kalibrierung des Gerätes.

Die Laborwerte des klinischen Labors werden in der Frauenklinik Maistrasse durch ein Gerät der Firma Roche, Mannheim analysiert. Es handelt sich um ein Cobas 400-System, das seit ca. sechs Jahren im dortigen Labor platziert ist. Der mit diesem Gerät ermittelte Natriumparameter wurde aus Lithium-Heparin-Plasma bestimmt und mit Hilfe der indirekten ISE (IonenSelektiveElektrode) gegen eine sogenannte Referenzelektrode gemessen. Mehrmals am Tag werden auch im Rahmen der RiliBÄK Kontrollen gemessen, die eine vorgegebene Wertelage aufweisen müssen. In regelmäßigen Abständen wird auch dieses Gerät vom Hersteller geeicht. In der dargelegten Arbeit werden die unterschiedlichen Analysesysteme bei der Datenberechnung berücksichtigt:

- **Na\_BGA:** Natriumwert, der mittels der BGA bestimmt wurde
- **Na\_KL:** Natriumwert, der im klinischen Labor bestimmt wurde

### **4.3. Datenverarbeitung**

Unter Wahrung des Datenschutzes wurden die erhobenen Daten anonymisiert und mit Hilfe von Microsoft Excel 2011 tabellarisch gespeichert.

Die Programme „Neolink“ und „PIA“ bieten eine geeignete Methode, die gesuchten Patienteninformationen in eine Excel Tabelle zu überführen und so eine Auswertung der Daten zu ermöglichen. Weitere fehlende Patientendaten und Laborbefunde wurden schließlich manuell in die Tabellen eingegeben

### **4.4. Statistische Auswertung**

Nach Tabellarisierung der erfassten Daten mit Hilfe von Excel 2011 konnten diese in das Statistikprogramm SPSS Version 21 exportiert werden. Hierbei wurde eine Codierung der Variablen vorgenommen, um schließlich die Berechnung und Auswertung durchführen zu können. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt, jedoch dementsprechend markiert. Diagramme und Graphiken wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt. Die Ergebnisse der Mittelwerte sind jeweils mit der Standardabweichung und dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Als signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-wert < 0,05 gewertet.

Folgende statistische Tests wurden verwendet:

- Deskriptive Statistik zur Ermittlung von Mittelwerten, Median, sowie Konfidenzintervallen der verschiedenen Messdaten
- statistischer Test zur Beurteilung der Normalverteilung einer Studienpopulation
- T-Test für unabhängige Stichproben: statistischer Test zum Vergleich zweier normalverteilter, ungepaarter Studienpopulationen
- Varianzanalyse – ANOVA: statistischer Test zum Vergleich von drei oder mehr normalverteilten, ungepaarten Studienpopulationen
- $\chi^2$  -Test oder exakter Fischer-Test: statistische Tests bei einem binären oder nominalen Messniveau von zwei oder mehr nicht normalverteilten, ungepaarten Stichproben

## 5 Ergebnisse

### 5.1. Patientenkollektiv

Die Studiengruppe setzt sich aus insgesamt 520 Neugeborenen zusammen, 183 Frühgeborene und 337 Reifgeborene, die in der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (Campus Innenstadt) zur Welt kamen.

Variablen	Fallzahl (n)	Häufigkeit (%)
Geschlecht		
weiblich	260	50,0
männlich	260	50,0
Gestationsalter (< 37 SSW)	179	34
Alter der Mutter (≥ 35 Jahre)	46	9,0
Zwillingsgeburt	39	7,5
Vierlings Geburt	1	0,2
Kein Geburtsrisiko	225	43
Präeklampsie	203	39,0
Propfpräeklampsie	11	2,1
HELLP - Syndrom	59	11,3
Präeklampsie + HELLP	22	4,2

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der Gesamtstudienpopulation (n=520). Anzahl und prozentuale Häufigkeiten.

Untersucht man einerseits das Geburtsgewicht und andererseits das Gestationsalter in Abhängigkeit des Geschlechtes, zeigen sich zwischen Mädchen und Jungen keine signifikanten Mittelwertsunterschiede.

Bezüglich des Geburtsgewichtes ist festzustellen, dass der Median bei den Jungen gut 250 g über dem errechneten arithmetischen Mittel liegt. Da der Mittelwert gegenüber Außreißern und extremen Werten anfälliger ist, deutet dies auf eine relative Verzerrung der Werte hin.

Der maximale Wert liegt bei den Jungen bei 4690 g, das 75%- Quartil hingegen bei 3500 g. Zudem ergeben einige Ausreißerwerte eine hohe Standardabweichung, die sich sowohl bei den weiblichen, als auch bei den männlichen Neugeborenen beobachten lässt. Dies lässt sich auch graphisch anhand des abgebildeten Box-Plots für das Geburtsgewicht darstellen.

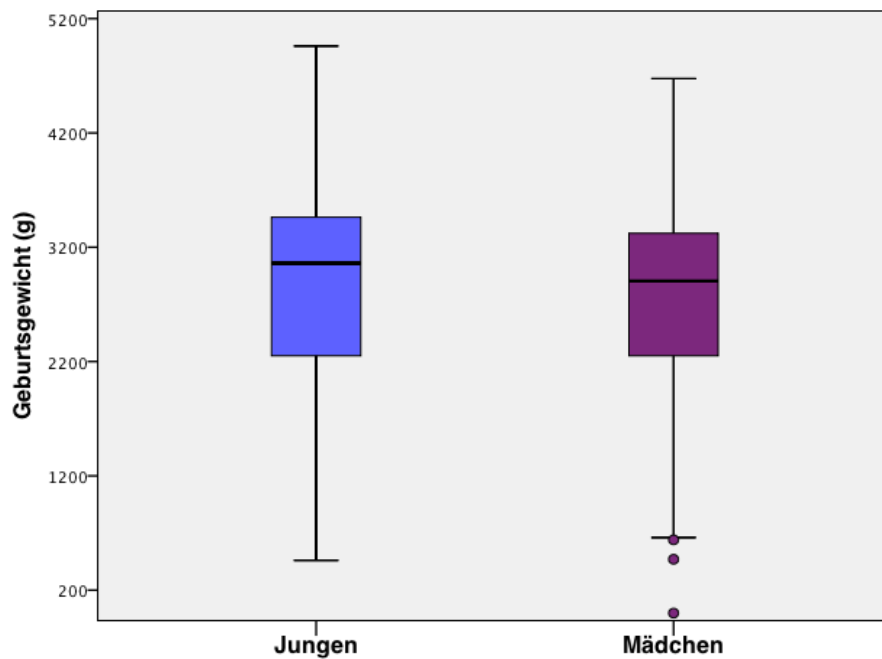


Abbildung 6: Box- und Whiskers-Plot des Geburtsgewichtes in Abhängigkeit des Geschlechtes (n=520)

Betrachtet man nun genau das Gestationsalter, so zeigt sich, dass in der Studienpopulation sowohl Mädchen, also auch Jungen nach durchschnittlich 37 vollendeten Schwangerschaftswochen zur Welt kamen ( $w=37,3$  und  $m=36,6$  SSW). Zusätzlich ist mit einem Minimalwert von 23 Wochen bei den Jungen eine größere Spannweite hinsichtlich des Gestationsalters im Vergleich zu den Mädchen erkennbar.

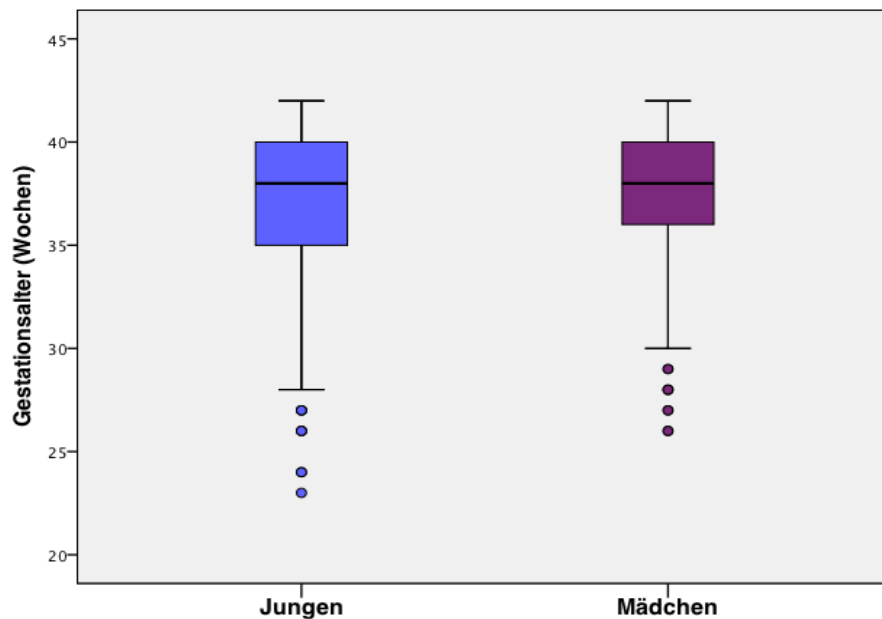


Abbildung 7: Box- und Whiskers-Plot des Gestationsalters in Abhängigkeit des Geschlechtes (n=520)

## 5.2. Klinische Daten der Studienpopulation

Insgesamt 295 (davon 148 weibliche, 147 männliche) Neugeborene (57 %) wurden in die Fallgruppe eingeschlossen, da die jeweiligen Mütter in der Gravidität an einer Präeklampsie und/oder einem HELLP-Syndrom erkrankten. Da sich die Kinder sowohl auf der Wöchnerinnenstation, als auch auf der Neugeborenen Intensivstation befanden, wurde die Unterteilung in zwei Gruppen beibehalten.

Die übrigen 225 Kinder (112 weibliche, 113 männliche) bilden die Kontrollgruppe (43 %) mit gesunden Müttern hinsichtlich der Schwangerschaftserkrankung.

Vergleicht man das Gestationsalter aller drei Gruppen miteinander, zeigt sich in der Gruppe NG\_Neo mit durchschnittlichen 32 SSW eine signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer verglichen mit der Gruppe NG\_Normal und der Kontrollgruppe.

Hier kamen die Kinder im Schnitt nach 37 und 39 vollendeten SSW auf die Welt.

Hinsichtlich Ausreißern und Extremwerten zeigt sich des Weiteren eine deutliche Diskrepanz zwischen den Fallgruppen und der Kontrollgruppe.

Weiterhin zeigt sich in der Gruppe NG\_Neo eine größere Streuung der Werte bei deutlich niedrigerem Medianwert.

Auch das mittlere Geburtsgewicht war in der Gruppe NG\_Neo mit 1706 g ebenfalls signifikant geringer und lag in der Gruppe NG\_Normal bei 2779 g und in der Kontrollgruppe bei 3325 g ( $p < 0,05$ ).

Auffallend ist auch hier, dass die Fallgruppen wesentlich häufiger durch Ausreißer geprägt sind. Diese Unterschiede lassen sich graphisch betrachtet deutlich in den folgenden beiden Abbildungen darstellen:

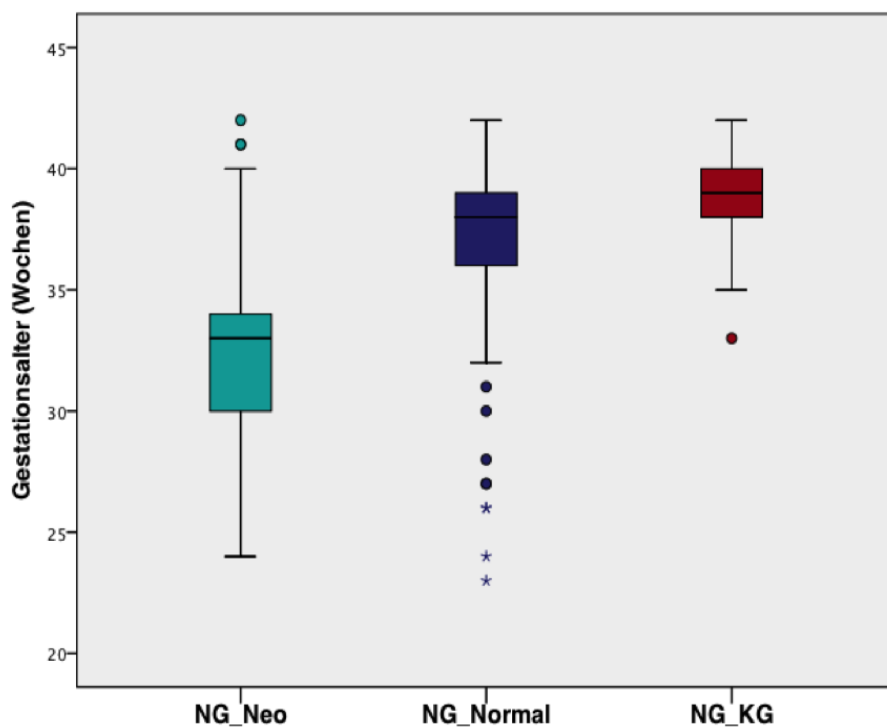


Abbildung 8: Box- und Whiskers-Plot des Gestationsalters in der Fall- und Kontrollgruppe

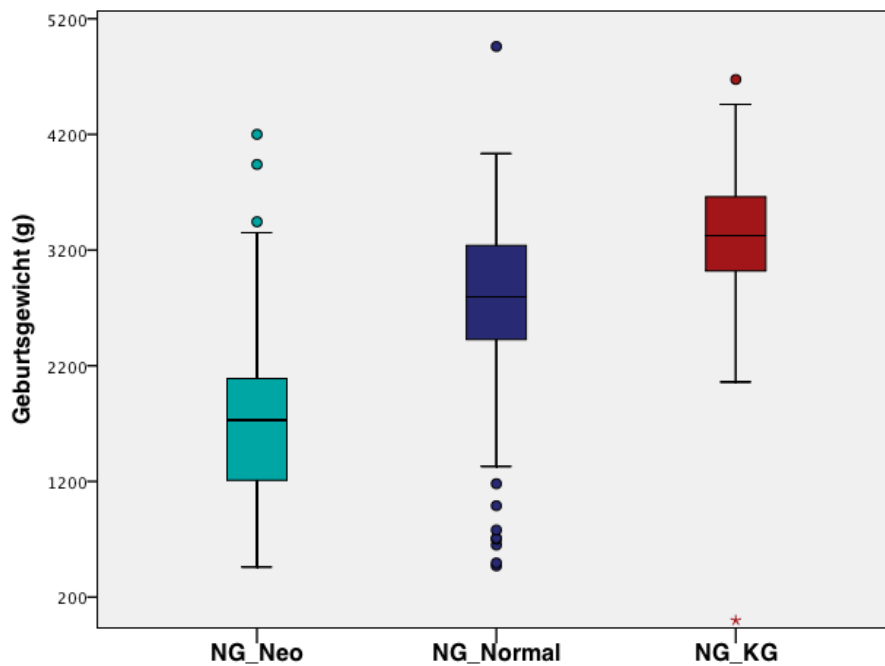


Abbildung 9: Box- und Whiskers-Plot des Geburtsgewichtes in der Fall- und Kontrollgruppe

	Gruppe NG_Neo (n=111)	Gruppe NG_Normal (n=184)	Gruppe NG_KG (n=225)
Geschlecht weiblich %	59	45	50
Mehrlings-Schwangerschaft %	12*	11*	3*
Gestationsalter	32 [31,7-32,9]*	37 [36,6-37,5]*	39 [38,9-39,3]*
Geburtsgewicht g	1706 [1576,0-1836,3]*	2779 [2675,7-2882,7]*	3325 [3255,7-3393,7]*
Nabelschnur-pH	7,27 [7,26-7,29]	7,29 [7,28-7,30]	7,30 [7,29-7,31]

Tabelle 2: Darstellung der Fall- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit epidemiologischer und klinischer Parameter; Mittelwert und 95% Konfidenzintervall. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit \* markiert ( \* p < 0,05 )



Das Alter der Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt war in allen Fällen bekannt und lag bei durchschnittlich 33 ( $\pm 5,5$ ) Jahren.

So lag der Anteil der bei Geburt 35-Jährigen und älteren Müttern bei 9% (n=46, N=520).

Zusätzlich lag in 40 von 520 Fällen (8%) eine Mehrlingsschwangerschaft vor.

In der Studienpopulation kamen 201 Kinder durch eine Spontangeburt zur Welt (37%), per primärer Sectio 175 (34%), per sekundärer Sectio 81 (15%) und durch Vakuumextraktion (VE) 63 (12%).

Betrachtet man die unterschiedlichen Entbindungsmodi bezogen auf die jeweiligen Gruppen, so wird deutlich, dass der Anteil an Spontangeburt in der Kontrollgruppe am Größten ist und mehr als 60% ausmacht (n=140 N=225), während hingegen die Sectiorate (primäre und sekundäre zusammengefasst) knapp 90% in der Gruppe NG\_Neo und ungefähr 50% in der Gruppe NG\_Normal (n=201 N=295) beträgt.

Der p-Wert wurde mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests berechnet und liegt bei  $p < 0,05$ . Somit lassen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Entbindungsmodus - abhängig von der Einteilung in die Studiengruppe – aufzeigen.

	Entbindungsmodus				Gesamt
	Primäre Sectio	Sekundäre Sectio	Spontangeburt	VE	
<b>NG_Neo</b> Anzahl	88	10	9	4	111
% innerhalb der Gruppe	79,3	9	8,1	3,6	100
<b>NG_Normal</b> Anzahl	62	41	52	29	184
% innerhalb der Gruppe	33,7	22,3	28,3	15,8	100
<b>NG_KG</b> Anzahl	25	30	140	30	225
% innerhalb der Gruppe	11,1	13,3	62,2	13,3	100

Tabelle 3: Übersicht der Entbindungsmodi in Abhängigkeit der Studiengruppe

### 5.3. Parameter der Erstversorgung

Der Nabelschnur-pH-Wert (NS-pH) wurde noch im Kreissaal d.h. relativ kurz nach der Geburt des Kindes, bestimmt. In allen 3 Gruppen war der NS-pH in nahezu jedem Fall bekannt, sodass ein Signifikanztest angewendet werden konnte.

Mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Fallgruppen ermittelt werden ( $p < 0,05$ ).

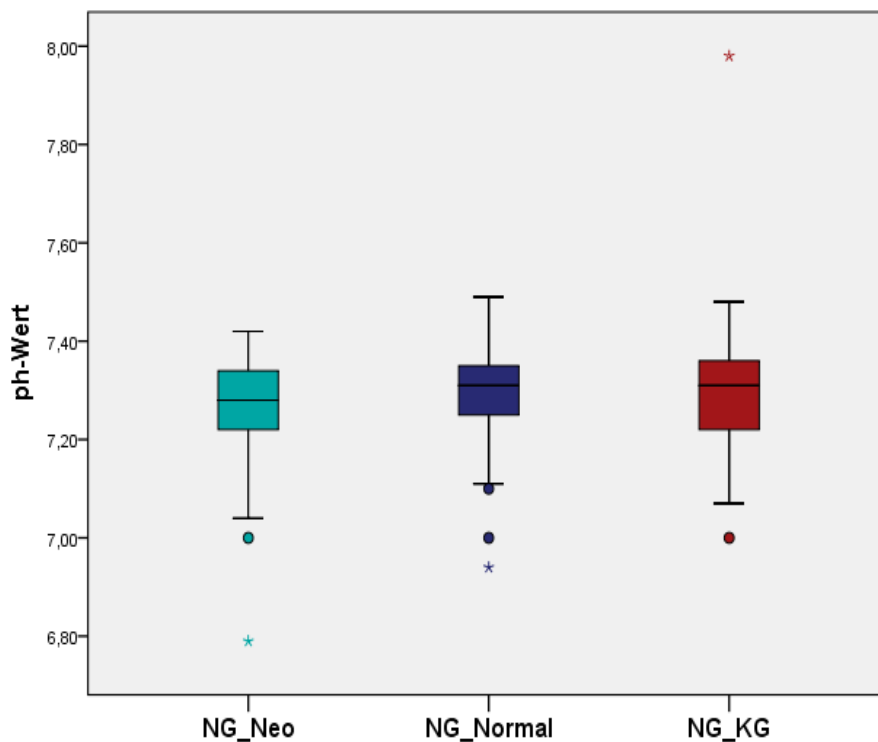


Abbildung 10: Darstellung des NS-pH in Abhängigkeit von der Studiengruppe (n=520)

Demnach lag der Mittelwert in der Gruppe NG\_Neo bei  $7,27 \pm 0,09$ , in der Gruppe NG\_Normal bei  $7,29 \pm 0,08$ . In der Kontrollgruppe hingegen liegt er bei  $7,30 \pm 0,1$  und ist somit signifikant höher. Da sich Mittelwert und Median in den Gruppen fast identisch verhalten, ist von einer symmetrischen Verteilung auszugehen.

Der Mittelwert des ersten gemessenen Natriumwertes aus der Nabelschnur (Na\_1) beträgt in der Gesamtstudienpopulation  $133,8 \pm 3,7$  mmol/l. Hierbei befinden sich die meisten Werte in einem Intervall von 132-136 mmol/l. Insgesamt zeigt sich jedoch eine breite Streuung zwischen 118 und 144 mmol/l.

Betrachtet man ausschließlich die frühgeborenen Kinder der Studienpopulation so zeigt sich eine ähnliche Tendenz des postnatalen Natriumwertes mit einem Mittelwert von  $133,3 \pm 4,2$  mmol/l. Hingegen zeigen Neugeborene, die  $\geq 37$ . SSW zur Welt kamen einen Mittelwert der durchschnittlich  $134,0 \pm 3,4$  mmol/l aufweist. Auch bei den Subgruppenanalysen ist eine Streuung der Werte zu verzeichnen. Die angegebenen Ergebnisse beziehen sich auf beide angewendete Messmethoden.

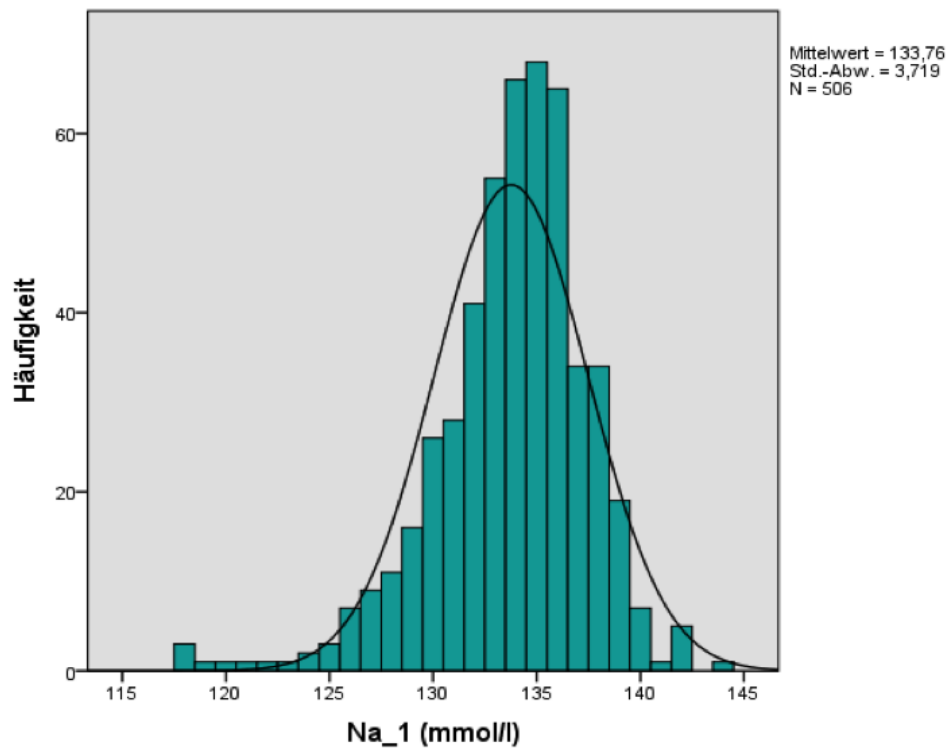


Abbildung 11: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes in der Studienpopulation ( $n=506$ )

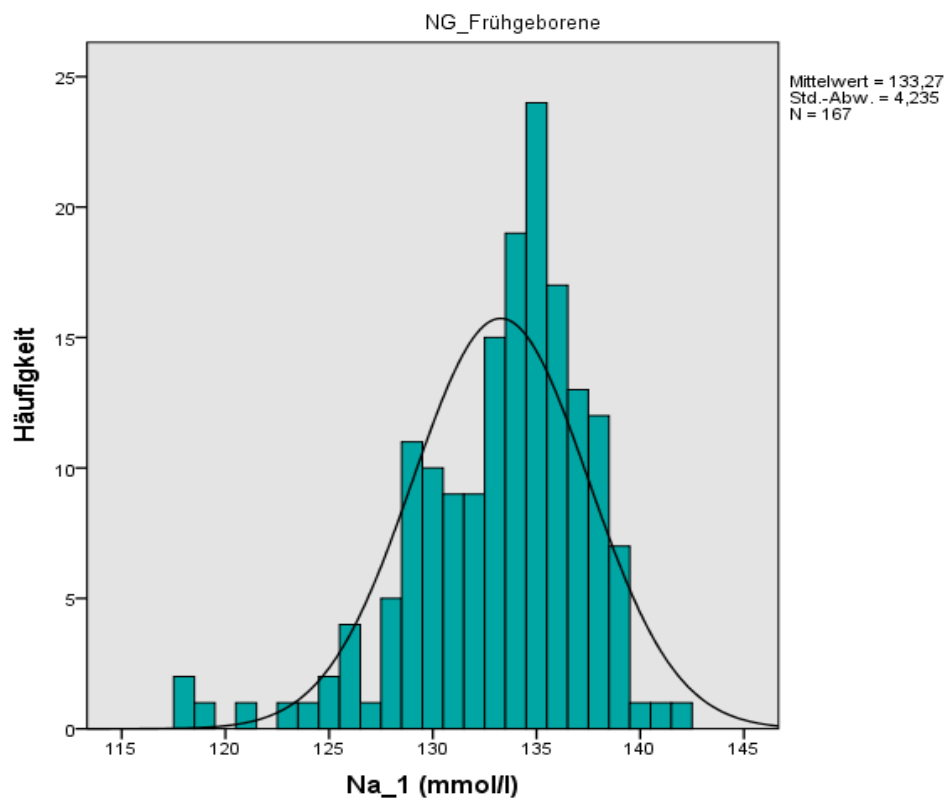


Abbildung 12: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes bei Frühgeborenen ( $n=167$ )

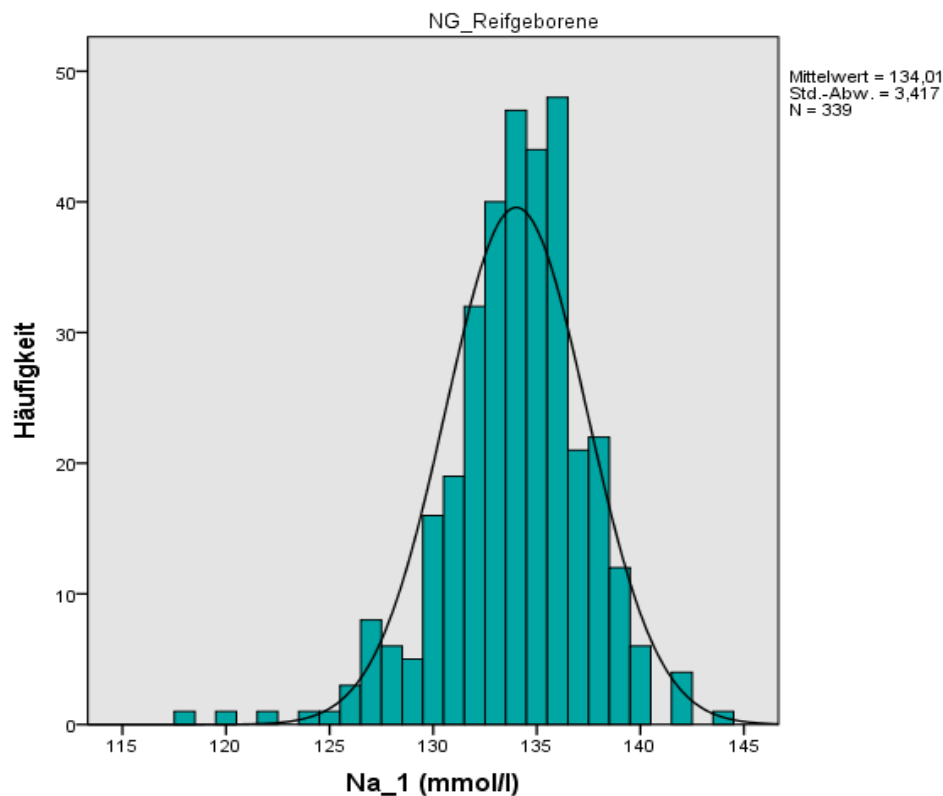


Abbildung 13: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes bei Reifgeborenen (n=339)

Aufgrund der ungleichen Verteilung in unserer Studienpopulation hinsichtlich der Messmethode, wurde im Folgenden das Analyseverfahren „klinische Labor“ ausgeschlossen, da hier signifikant weniger Werte vorlagen.

Bezieht man nur die Werte, die mittels der Blutgasanalyse erfasst wurden in die Berechnung mit ein, so zeigt sich der erste Natriumwert mit einem Mittelwert von 133,62 mmol/l deutlich unterhalb der Norm für Neugeborene am ersten Lebenstag (135-145 mmol/l). Dieser Wertebereich ist in der unten aufgeführten Graphik durch die roten Markierung dargestellt. Es lässt sich deutlich erkennen, dass die Mehrheit der Werte <135 mmol/l betragen und insgesamt im unteren Wertebereich eine starke Streuung sichtbar ist. So zeigen alle Neugeborenen, deren Wert mittels der BGA analysiert wurde eine postnatale Hyponatriämie auf. Nur wenige Neugeborene zeigen einen postnatalen Wert, der einer Hypernatriämie entspricht.

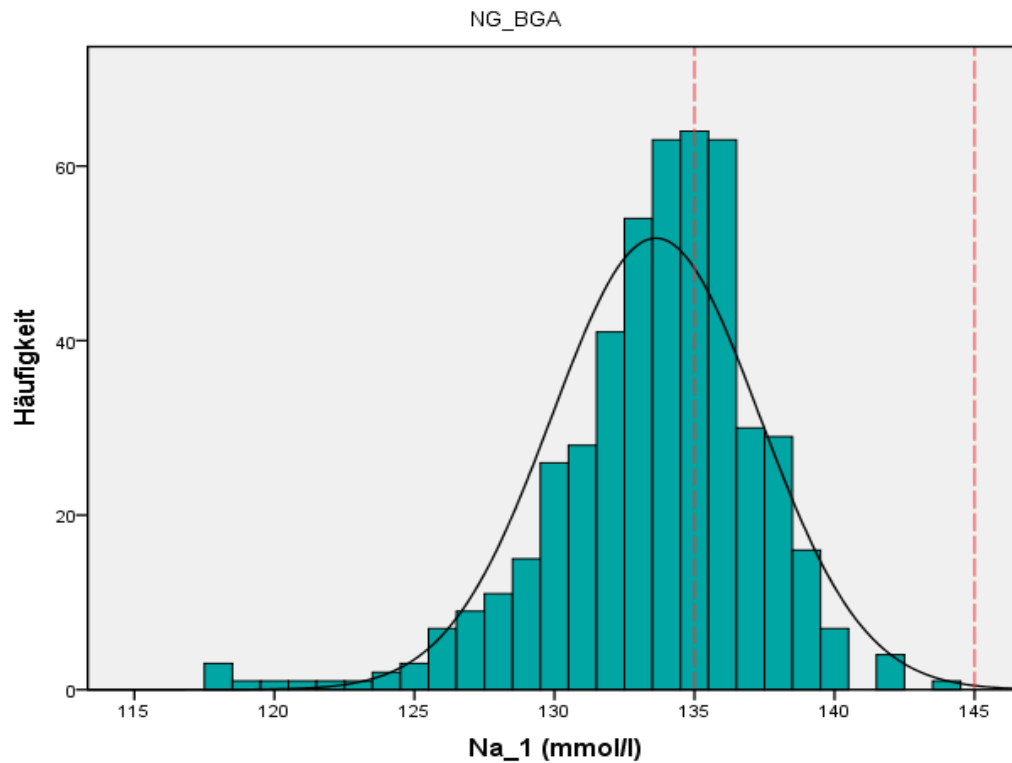


Abbildung 14: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes mittels BGA (n=481).

Betrachtet man den Box-and-Whiskers-Plot für den ersten vorhandenen Natriumwert nach der Geburt des Kindes in Abhängigkeit von der Messmethode, so ist festzustellen, dass kein einheitliches Bild zwischen den drei Gruppen erkennbar ist. Ein Vergleich zwischen den beiden Messmethoden zeigt bei der Messung mittels der Blutgasanalyse eine viel größere Streuung der Laborwerte bei deutlich niedrigerem Median. Es lässt sich deutlich erkennen, dass die Natriumwerte, die mittels des klinischen Labors ermittelt wurden in einem höheren Wertebereich liegen. Auch ist zu sehen, dass in der Kontrollgruppe die Werte nur durch ein Analyseverfahren (BGA) gemessen wurden.

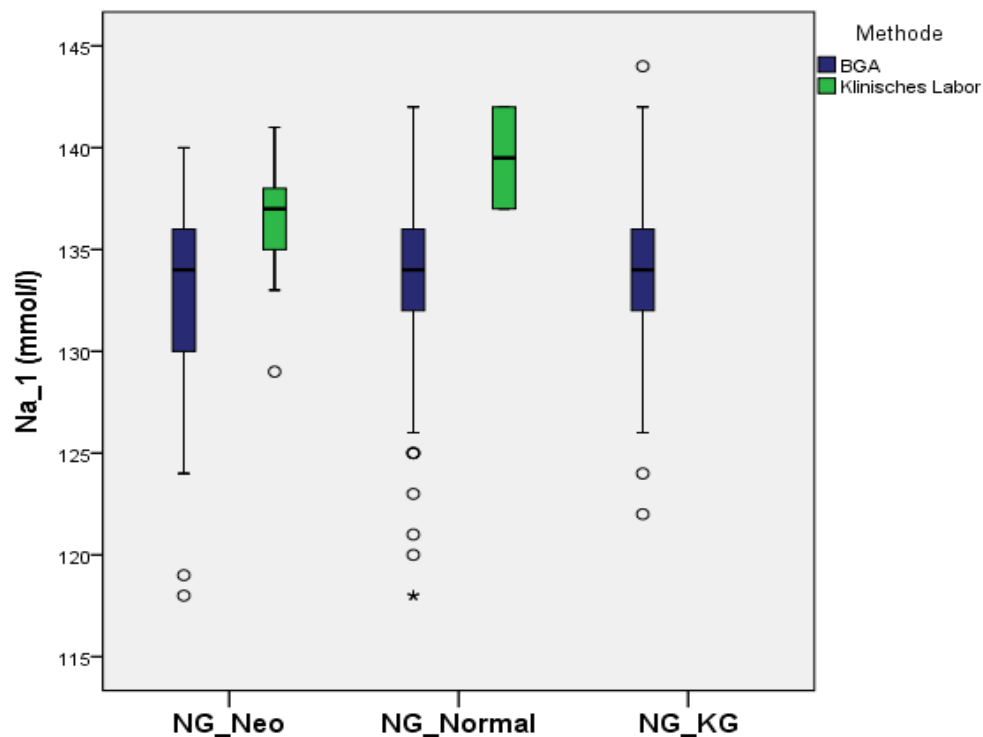


Abbildung 15: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes in Abhängigkeit der Messmethode (n=506)

Im Folgenden wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich der Messzeitpunkte durchgeführt:

#### Natrium - vier Messzeitpunkte

Bei insgesamt 62 von 520 Kindern (12%) liegen die Natriumwerte im Zeitraum von der 1. Messung nach der Geburt bis zu max. 72 Std. post natum vor. Hierbei muss angemerkt werden, dass nur Natriumwerte der Fallgruppe in den darauf folgenden Tagen vorliegen, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Eine erste Analyse ergibt, dass die Natriumwerte vom Zeitpunkt der ersten Messung an im Folgenden kontinuierlich ansteigen.

Die Intervalle der mittleren 50% werden in beiden Gruppen im Zeitverlauf schmaler; exemplarisch wird dies anhand der Fallgruppe NG\_Neo beschrieben. So befindet sich der Interquartilsabstand bis zu 48 Std. postpartal zwischen 136-142 mmol/l und verkleinert sich auf einen Bereich zwischen 138-142 mmol/l 48 Std. nach der Geburt. Dies bedeutet einerseits, dass sich die Werte größtenteils im Normbereich befinden und andererseits eine Annäherung der Werte innerhalb der Gruppe sichtbar wird. Ausreißer sind nur in der Fallgruppe NG\_Neo zu verzeichnen, Extremwerte liegen in beiden Gruppen nicht vor. Vergleicht man jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messzeitpunkte zwischen den beiden Fallgruppen mit Hilfe des T-Test für unabhängige Stichproben, so ergibt die Berechnung über dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  liegende p-Werte und muss als nicht signifikant eingestuft werden.

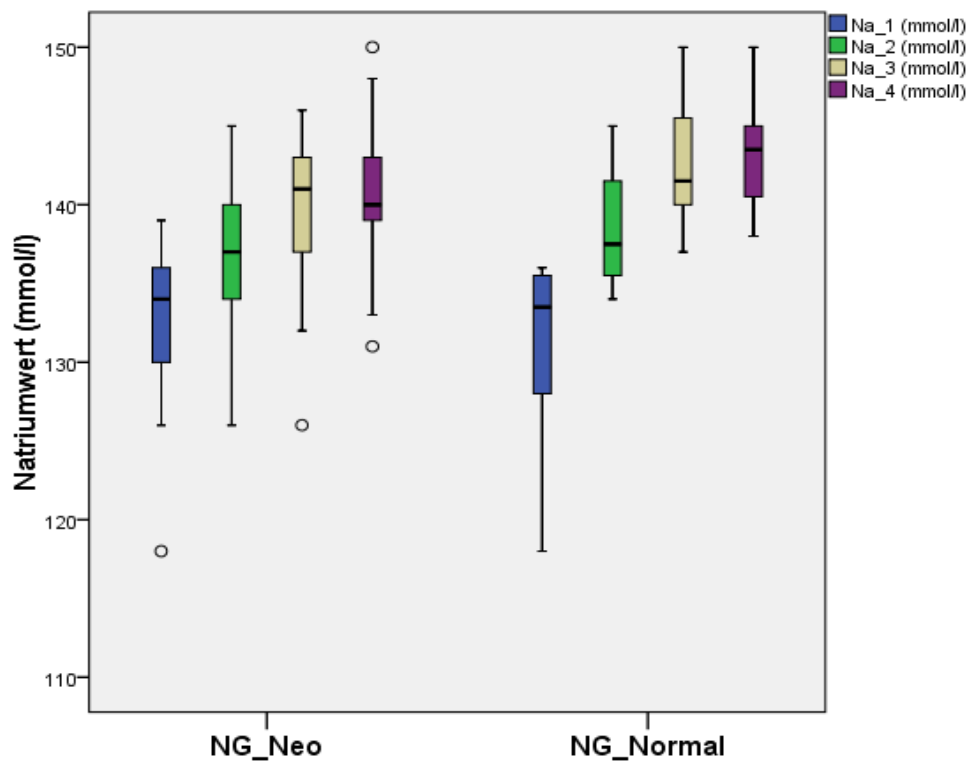


Abbildung 16: Übersicht Natriumwerte im zeitlichen Verlauf der beiden Fallgruppen (n=62)

### Natrium - drei Messzeitpunkte

Von 78 Kindern (15%) liegen drei Natriumwerte (nach der Geburt bis max. 48 Std. post natum) vor. Auch diese Werte wurden mit den zwei unterschiedlichen Messmethoden ausgewertet. Der erste gemessene Wert beträgt im Mittel 133,29 mmol/l und zeigt eine postnatale Hyponatriämie auf. Eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte lässt sich bis zur letzten Messung aufzeigen. Die Interquartilsabstände bleiben innerhalb der ersten Lebensstage relativ konstant unter einem leichten Anstieg des Medians. Eine extreme Streuung der Werte, sowie eine Prägung durch Extremwerte ist nicht zu verzeichnen.

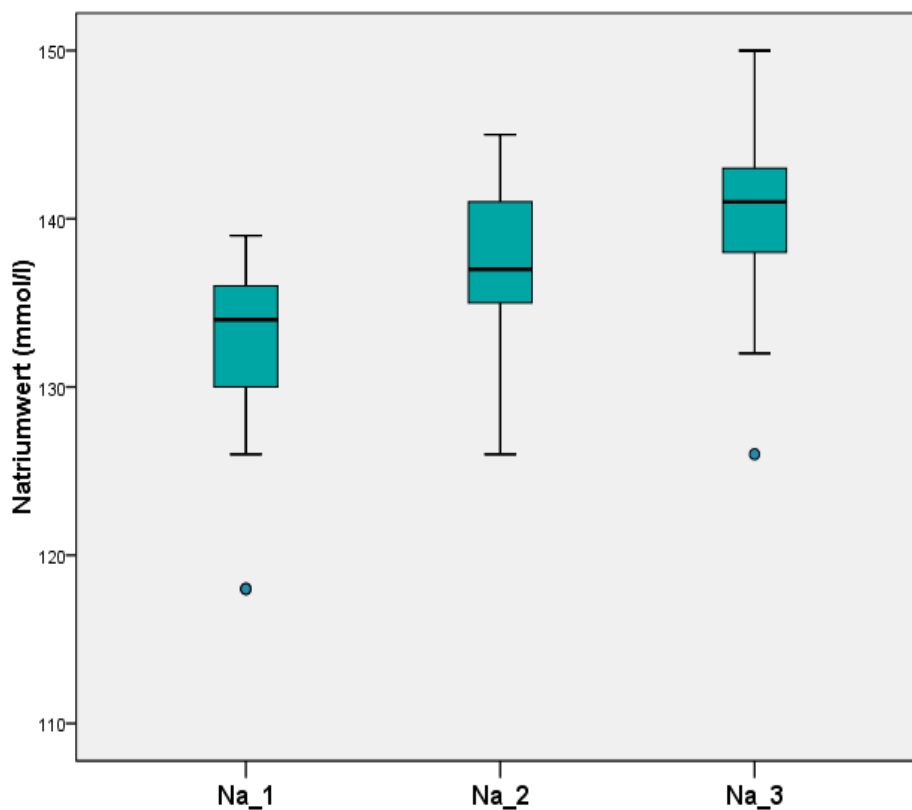


Abbildung 17: Natriumwerte im zeitlichen Verlauf (n=78)



#### 4 Messzeitpunkte – Na\_BGA

Um eine bessere statistische Aussage vornehmen zu können, wurden in einem nächsten Schritt nur die Kinder mit in die Berechnung eingeschlossen, von denen vier Natriumwerte vorlagen und die alle mit ein und der selben Methode - der Blutgasanalyse - gemessen wurden. Dies führte zum Einschluss von 53 Neugeborenen (10%). Der Ausschluss erbrachte einen Mittelwert von 134,49 mmol/l innerhalb der ersten Lebensstunde. Im Folgenden zeigt sich auch hier eine steigende Tendenz der Werte bis zu 72 Std. post natum. Bereits innerhalb von 24 Std. nach der Geburt normalisieren sich die Werte und befinden sich dann im Normbereich für Neugeborene.

Extremwerte lassen sich ebenso wenig darstellen wie eine breite Streuung der erhobenen Werte.

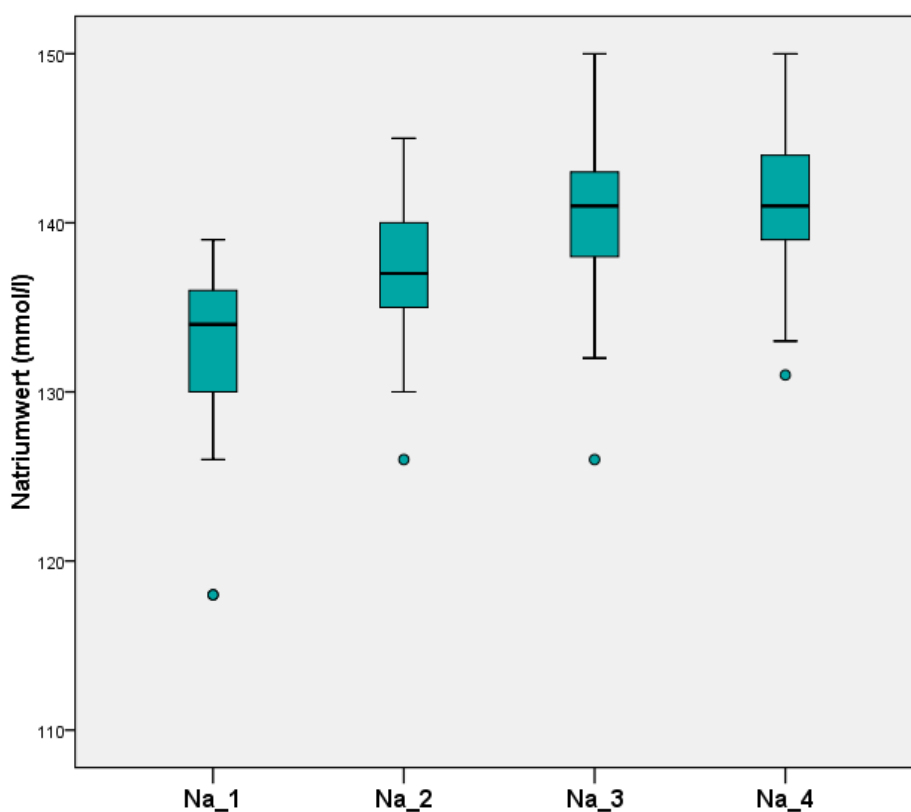


Abb. 18: Natriumwerte im zeitlichen Verlauf (n=53)

## **5.4. Einflussgrößen auf den Natriumwert – Beide Messmethoden**

Um Zusammenhänge zwischen den ermittelten Natriumwerten und möglichen Einflussgrößen erkennen zu können, wurde ein allgemeines lineares Modell (Univariat) berechnet und die Signifikanz der einzelnen Faktoren geprüft.

Hierbei wurde das Augenmerk auf den ersten vorhandenen Natriumwert nach der Geburt gelegt, da hier innerhalb der Gruppen die meisten Werte vorlagen.

In einer ersten Analyse wurden beide Messmethoden mit in die Berechnung eingeschlossen und nach möglichen Einflussfaktoren auf den Natriumwert gesucht.

Hierbei scheint zum einen das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, sowie die Methode der Blutgasanalyse (BGA) einen signifikanten Einfluss auf den zu untersuchenden Wert zu haben ( $p < 0,05$ ).

### **5.4.1. Alter der Mutter**

Betrachtet man nun genau den Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und dem ersten gemessenen Natriumwert des Kindes, so scheint mit zunehmendem Alter der Mütter der Wert stetig zu sinken. Der Natriumwert beim Kind sinkt um durchschnittlich 0,7 mmol/l pro 10 Jahre Alterszugewinn der Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung. Dementsprechend weisen Kinder von jüngeren Frauen zum Zeitpunkt der Geburt im Mittel höhere Natriumwerte auf.

### **5.4.2. Messmethode**

Mit einem unter dem Signifikanzniveau  $\alpha$  liegenden p-Wert hat die Messmethode, mit der der Natriumwert analysiert wird, einen eindeutig signifikanten Einfluss auf den Natriumwert des Kindes. So sind die Natriumwerte der Kinder, die mit Hilfe der Blutgasanalyse gemessen wurden, durchschnittlich um 3,1 mmol/l geringer verglichen mit der Analyse durch das klinische Labor.

Diese wichtige Beobachtung und die Tatsache, dass die allermeisten Werte mit der Blutgasanalyse gemessen wurden ( $n=480$   $N=520$ ), führte dazu, dass in einem zweiten Schritt nur die Natriumwerte mit in die Berechnung eingegangen sind, die anhand der BGA analysiert wurden.

## **5.5. Einflussgrößen auf den Natriumwert – BGA**

Im folgenden Schritt wurden ausschließlich die Neugeborenen betrachtet, deren Natriumwert nach der Geburt mittels der Blutgasanalyse ermittelt wurde. Dies führte zu einer leichten Dezimierung der Fallzahl, sodass insgesamt 480 Kinder (Fallgruppe  $n= 255$ , Kontrollgruppe  $n=225$ ) mit eingeschlossen werden konnten. So wurden auch hier die gleichen möglichen Einflussfaktoren wie im oberen Textabschnitt getestet. Als signifikantes Ergebnis erwies sich auch hier das mütterliche Alter sowie das Geburtsgewicht. Zusätzlich zeigten sich durch Ausschluss der Messmethode interessante Aspekte, die im Folgenden beschrieben werden.

### **5.5.1. Alter der Mutter**

Das Ergebnis der Analyse verweist auf einen signifikanten Einfluss des Alters der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt. Mit ansteigendem mütterlichen Alter zum Zeitpunkt der Entbindung lässt sich eine sinkende Tendenz der Natriumwerte beim Kind ermitteln.

Im Folgenden wurde eine Unterteilung vorgenommen, bei der eine Gruppe, die Frauen mit einem Alter < 35 Jahre (n=291) bildet, die andere Frauen mit  $\geq 35$  Jahren (n=190) einschloss. Als Ergebnis zeigt sich ein Unterschied von 0,3 mmol/l zwischen den Gruppen, wobei Neugeborene, deren Mütter zum Zeitpunkt der Geburt  $\geq 35$  Jahre waren, die niedrigeren Natriumwerte aufweisen.

#### Fallgruppe – Alter der Mutter

Schaut man sich nun ausschließlich die Fallgruppe an (Gruppe NG\_Neo und NG\_Normal, n=256), so verhalten sich auch in der Fallgruppe das Alter der Mutter und der Natriumwert des Kindes diametral zueinander.

#### Kontrollgruppe – Alter der Mutter

Als nicht signifikant anzusehen ist in der Kontrollgruppe der Einfluss des mütterlichen Alters auf den Natriumwert des neugeborenen Kindes.

### **5.5.2. Gestationsalter**

Hinsichtlich des Gestationsalters ist kein signifikanter Einfluss auf den Natriumwert zu sehen.

#### Fallgruppe – Gestationsalter

Unter alleiniger Betrachtung der Fallgruppe, zeigt sich ein niedrigerer Natriumwert von 0,6 mmol/l bei den Reifgeborenen.

#### Kontrollgruppe – Gestationsalter

Im Gegensatz zur Fallgruppe sind es hier die Frühgeborenen, die die niedrigeren Natriumwerte aufweisen. Das Ergebnis bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz.

### **5.5.3. Geschlecht**

Mit einem p-Wert von 0,100 scheint das Geschlecht den Natriumwert nicht signifikant zu beeinflussen.

#### Fallgruppe – Geschlecht

Anhand der statistischen Berechnung liegt auch innerhalb der Fallgruppe kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das Geschlecht vor.

#### Kontrollgruppe – Geschlecht

Unter Ausschluss der Fallgruppe zeigt sich nun ein signifikanter Unterschied bezüglich des Natriumwertes hinsichtlich des Geschlechtes ( $p < 0,05$ ). Die männlichen Neugeborenen haben mit 1,3 mmol/l einen deutlich höheren Natriumwert als die Mädchen.

### **5.5.4. Entbindungsmodus**

Um eine bessere statistische Aussage machen zu können, wurden die jeweiligen Entbindungsmodi

in folgende Gruppen eingeteilt:

- Sectio: primäre und sekundäre Sectiones
- Vakuumextraktion
- Spontanpartus

In der ersten Analyse zeigt sich ein über dem Signifikanzniveau  $\alpha$  liegender Wert, der den Entbindungsmodus als einen nicht signifikanten Faktor bewerten lässt.

Differenziert man nun zwischen den unterschiedlichen Entbindungsmodi, so zeigt sich in der Gesamtstudienpopulation eine ähnliche Tendenz für Kinder, die per Vakuumextraktion oder Spontangeburt auf die Welt gekommen sind. Sie zeigen im Mittel höhere Werte im Vergleich zu den Entbindungen per Sectio.

#### Fallgruppe – Entbindungsmodus

Unter Ausschluss der Kontrollgruppe zeigt sich nun ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Entbindungsmodus. Kinder, die per Sectio geboren wurden, haben im Mittel deutlich niedrigere Natriumwerte (1,4 mmol/l) im Vergleich zu Neugeborenen, deren Mütter spontan entbunden haben. Neugeborene, die durch eine Vakuumextraktion auf die Welt kommen, weisen wiederum ähnliche Werte wie bei der Entbindungsvariante Spontangeburt auf.

#### Kontrollgruppe – Entbindungsmodus

Diese Analyse liefert kein statistisch signifikantes Ergebnis.

### **5.5.5. Geburtsrisiko**

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Erkrankung der Schwangeren, gesunden Schwangeren und dem Natriumwert aufzeigen zu können, wurde für die Berechnung eine neue Einteilung vorgenommen, da nicht für jede Art der Erkrankung eine gleich hohe Fallzahl bestand und somit kaum statistische Aussagen gemacht werden können. So ergeben sich folgende Subgruppen und Erkrankungskonstellationen:

- Präeklampsie oder Propfpräeklampsie
- Präeklampsie und HELLP-Syndrom
- HELLP-Syndrom
- Frauen ohne eine SIH

Schaut man sich das Geburtsrisiko als eine Effektgröße an, so ist deutlich zu sehen, dass das Vorhandensein einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Natriumwert des Kindes im Vergleich zu einer gesunden Schwangerschaft hat.

Es fällt jedoch auf, dass Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft an einer Propfpräeklampsie oder Präeklampsie litten, im Mittel niedrigere Natriumwerte aufweisen im Gegensatz zu Kindern von gesunden Schwangeren. Ähnlich verhält es sich für Neugeborene, bei denen die Mütter an einer Präeklampsie und einem HELLP-Syndrom erkrankten. Demgegenüber haben Kinder, deren Mütter in der Gravidität ausschließlich ein HELLP-Syndrom entwickeln, einen leicht erhöhten

Natriumwert. Die Berechnungen liefern jedoch statistisch gesehen kein signifikantes Ergebnis.

#### Fallgruppe – Geburtsrisiko

Schaut man sich ausschließlich die Fallgruppe an, so fällt auf, dass Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft an einer Propfpräeklampsie oder einer Präeklampsie litten ein ähnliches Verhalten aufzeigen, wie Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Präeklampsie und ein HELLP Syndrom entwickelten. Sie weisen keine erniedrigten Natriumwerte auf.

Kinder von Müttern, die ausschließlich ein HELLP-Syndrom entwickelten, weisen einen leicht erhöhten Natriumwert von 0,5 mmol/l auf.

#### Kontrollgruppe – Geburtsrisiko

Da die Bedingung zum Einschluss in die Kontrollgruppe eine gesunde Schwangerschaft hinsichtlich hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen war, besteht hier keine Vergleichsmöglichkeit.

### **5.5.6. Geburtsgewicht**

Mit einem p-Wert von  $< 0,05$  ist das Geburtsgewicht als Einflussfaktor auf den Laborparameter als signifikant zu bewerten.

Für eine genauere Analyse wurde eine Subgruppenanalyse vorgenommen:

- Very Low Birth Weight- (VLBW) mit  $< 1500$  g und Extremely Low Birth Weight-Kinder (ELBW) mit  $< 1000$  g
- Neugeborene  $\geq 1500$  g

Auffallend ist, dass Kinder mit einem Geburtsgewicht  $< 1500$  g deutlich niedrigere Natriumwerte aufweisen als Neugeborene, die ein höheres Gewicht aufweisen.

#### Fallgruppe – Geburtsgewicht

Als signifikant zu bewerten ist auch hier der Einfluss des Geburtsgewichtes auf den Natriumwert, der in den ersten Lebensstunden bestimmt wird. So weisen Kinder, die bei der Geburt  $< 1500$  g auf die Waage bringen, einen deutlich niedrigeren Wert im Vergleich zu Neugeborenen auf, deren Geburtsgewicht über  $1500$  g beträgt.

Mit einem durchschnittlichen Wert von  $2,4$  mmol/l ist dieser Unterschied als hoch signifikant anzusehen ( $p=0,001$ ).

#### Kontrollgruppe – Geburtsgewicht

Von insgesamt 225 Kindern hatte lediglich ein Kind ein Geburtsgewicht von  $< 1500$  g. Hierdurch konnte kein statistischer Vergleich vollzogen werden.

## 6 Diskussion

Ziel der Studie war die Untersuchung der Auswirkung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom) der Frau auf die Natriumwerte des Kindes nach der Geburt. Um einen möglichen Einfluss auf das Neugeborene abschätzen zu können, wurde des Weiteren eine Kontrollgruppe rekrutiert.

Hierbei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Neugeborenen von Müttern mit einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft und Kindern von gesunden Müttern im Hinblick auf eine Hyponatriämie. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden im Folgenden kritisch diskutiert.

### 6.1. Ergebnisse

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen, die das neonatale Outcome bei Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom in der Schwangerschaft bezüglich des Elektrolytstatus der Neugeborenen untersucht haben <sup>19, 95</sup>. Oftmals wurde in diesen und auch in weiteren Studien der Schwerpunkt auf die Erkrankung der Schwangeren und die daraus resultierenden Folgen und Komplikationen primär bei der Schwangeren eingegangen <sup>19, 44, 68, 101, 117, 138</sup>. So wurde in der vorliegenden Arbeit vielmehr der Schwerpunkt auf das Outcome des Neugeborenen und hierbei besonders auf den Elektrolythaushalt gelegt.

#### 6.1.1. Parameter der Erstversorgung

Interessante Aspekte lieferten die Auswertungen der bei der Erstversorgung erhobenen Parameter der Neugeborenen nach der Geburt. Die Bedeutung der Blutgasanalyse direkt nach der Geburt bietet eine objektive Einschätzung über den Zustand des Neugeborenen. So spiegeln die Parameter der BGA den aeroben und anaeroben intrauterinen Stoffwechsel wider und dienen als zuverlässige Werte zur ersten Beurteilung des Kindes. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Studie im Hinblick auf den Nabelschnur-pH.

Auch wenn sich die errechneten Mittelwerte bezüglich des NS-pH aller 3 Gruppen in der Norm für Neugeborene am 1. Lebenstag (7,20-7,41) befinden, so fällt doch auf, dass die Kinder, die sich auf der neonatologischen Intensivstation befanden, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen einen niedrigeren NS-pH aufweisen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die Tatsache, dass die Kinder, die sich auf der Intensivstation befinden, häufig Frühgeborene sind, die aufgrund der ungenügenden Lungenreifung häufiger unter Anpassungsschwierigkeiten nach der Geburt leiden <sup>25</sup>. In einer Studie von Watanabe et al. untersuchten die Forscher den Einfluss des Entbindungsmodus auf den oxidativen Stress bei Mutter und Fet und betrachteten hierbei unter anderem den pH-Wert des Kindes. Dieser scheint bei einer vaginalen Entbindung tendenziell

niedriger zu sein, als bei einer Entbindung per Sectio <sup>134</sup>. Auch wenn in unserer Studie nicht explizit der Einfluss des Entbindungsmodus auf den pH-Wert des Neugeborenen untersucht wurde, kann aufgrund der hohen Sectorate bei einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, besonders in der Fallgruppe NG\_Neo, dieser Beobachtung nicht ausschließlich zugestimmt werden.

Als weitere Erklärungsmöglichkeit für die niedrigeren pH-Werte in den Fallgruppen kämen die Auswirkungen der Präeklampsie und/oder des HELLP-Syndroms an sich in Betracht. Da es bei dieser Form der Erkrankung zu einem verminderten Schlagvolumen des Herzens und zu einer geringeren Herzfrequenz von mütterlicher Seite kommen kann, resultiert hieraus ein verminderter oxygenierter Blutfluss zum Feten, was den geringeren Wert erklären könnte <sup>121</sup>.

Helwig et al. und Arian et al. konnten in ihren Studien einen Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und dem pH-Wert des Kindes aufweisen <sup>7, 45</sup>. So kommt es mit zunehmendem Gestationsalter zu einer Verminderung des pH-Wertes, und die physiologisch gesehenen „besseren“ Werte der Nabelschnuranalyse spiegeln einen intakten fetoplazentaren Austausch bei Frühgeborenen wider. Bei einer durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer von 32 vs. 38 Wochen und einem pH-Wert von 7,27 vs. 7,30 in der Fallgruppe NG\_Neo und der Kontrollgruppe sind unsere Ergebnisse mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen jedoch nicht konform.

Eine Korrelation zwischen dem erhobenen APGAR-Score und den Werten der Blutgasanalyse konnte in mehreren Studien gezeigt werden. So scheinen beim Neugeborenen APGAR-Werte zwischen 7 und 10 mit einem besseren pH-Wert (7,25) assoziiert zu sein. Im Vergleich dazu korrelieren APGAR-Werte von 0-6 mit einem durchschnittlichen pH-Wert von 7,12 <sup>55</sup>.

Interessant wäre es herauszuarbeiten, ob auch bei dem von uns erhobenen Studienkollektiv ein positiver Zusammenhang zwischen dem APGAR-Score und dem gemessenen pH-Wert besteht.

Des Weiteren können auch unter der Geburt auftretende Komplikationen (z.B. eine Nabelschnurumschlingung) der Grund für einen niedrigeren pH-Wert sein; so führt letztlich ein verminderter umbilikaler Blutfluss zu niedrigeren pH-Werten <sup>84</sup>.

Wiberg et al. zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Abklemmen der Nabelschnur nach der Geburt und den Auswirkungen auf die Blutgasanalyse beim Neugeborenen <sup>136</sup>. Hierbei scheint ein spätes Abklemmen der Nabelschnur einen verminderten pH-Wert zu verursachen. Aufgrund fehlender Informationen hinsichtlich des Zeitpunktes der Nabelschnurabklemmung bei den von uns erhobenen Neugeborenen, können diese Aussagen nur als Vermutungen verstanden werden.

Hinsichtlich des ersten gemessenen Natriumwertes des Neugeborenen wurden die Mittelwerte in Abhängigkeit von der Studiengruppe betrachtet. Hierbei erbrachte die statistische Auswertung sowohl in den zwei Fallgruppen als auch in der Kontrollgruppe eine postnatale Hyponatriämie der Neugeborenen. Definiert wurde eine neonatale Hyponatriämie ab einer Serumnatriumkonzentration von <135 mmol/l.

Die Normwerte für Neugeborene betragen in der Literatur 135-145 mmol/l <sup>38</sup>. Bei Unterteilung der Studienpopulation entsprechend des Gestationsalters zeigte sich sowohl bei Frühgeborenen als auch bei Reifgeborenen eine postnatale Hyponatriämie.

Zu hinterfragen wäre hierbei, ob die in der Literatur beschriebenen Normwerte für Neugeborene möglicherweise überarbeitet werden müssten, da in unserer Studie mit einer nicht geringen Fallzahl alle Kinder direkt postnatal eine Hyponatriämie aufweisen. Führt dies womöglich zu einer Übertherapie der Elektrolytstörungen im Neugeborenenalter? Haben somit nur wenige Kinder die Möglichkeit, dass sich der Organismus in den ersten Lebenstagen an die neuen Gegebenheiten anpassen kann ohne direkt einer Flüssigkeitstherapie unterzogen zu werden?

Eine Studie von Mitrovic-Jovanovic et al. untersuchte die Auswirkungen einer Früh- vs. Termingeburt im Bezug auf den Elektrolytstatus der Schwangeren <sup>74</sup>. Hierbei wiesen Mütter, die vor der 37. SSW entbunden wurden, signifikant geringere Natriumkonzentrationen auf. Unter der Annahme, dass sich ein Gleichgewicht zwischen der mütterlichen und der fetalen Natriumkonzentration einstellt <sup>101</sup>, würden Frühgeborene einen verminderten postnatalen Natriumwert aufzeigen. Diese Erklärungsmöglichkeit verhält sich ähnlich zu den in unserer Studie ermittelten Ergebnissen, auch wenn im Vergleich zu reifgeborenen Kindern kein signifikanter Mittelwertsunterschied aufgewiesen werden kann.

Bereits im Jahr 1976 erforschten Ziegler et al. mögliche Veränderungen des Elektrolytstoffwechsels in Abhängigkeit vom Gestationsalter <sup>142</sup>. So verhalten sich das Gestationsalter und die Natriumkonzentration diametral zueinander und zeigen einen stetigen Abfall des Natriums bis zum Zeitpunkt der Geburt auf. Diese Beobachtungen lassen sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht darstellen.

Darüber hinaus zeigen Kinder < 35. SSW einen Natriumverlust auf, der eine negative Serumnatriumkonzentration mit sich bringt und durch physiologische extrauterine Anpassungsvorgänge erklärt wird <sup>114</sup>. Könnte das ein mögliches Erklärungsmodell für die niedrigeren Natriumwerte bei Frühgeborenen sein?

#### Natrium – vier Messzeitpunkte

Hierbei zeigen sich zwischen den beiden Fallgruppen Mittelwertsunterschiede des Natriumwertes, die jedoch keine statistische Signifikanz aufweisen. Neugeborene, die sich später auf der neonatologischen Intensivstation befanden, scheinen jedoch im Mittel einen höheren Natriumwert aufzuzeigen. Einen Zusammenhang zwischen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung der Mutter und einer Hyponatriämie beim Kind lässt sich hier nicht sehen, da auch die Kinder der Fallgruppe NG\_Normal im Mittel eine normale Natriumserumkonzentration aufweisen. Die Analyse ergibt des Weiteren einen kontinuierlichen Anstieg der Werte ab dem Zeitpunkt der ersten Messung. Studien über die Entwicklung von Hyponatriämien bei Neugeborenen zeigen einen



ähnlichen Verlauf<sup>19, 101, 138</sup>. Hier nimmt der Natriumwert ab dem Zeitpunkt der Geburt kontinuierlich zu und normalisiert sich innerhalb von 72 Std. nach der Entbindung. Die Hyponatriämie beim Kind war in den angegebenen Studien immer mit einer Hyponatriämie bei der Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt assoziiert. Eine Korrelation zwischen Mutter und Kind hinsichtlich des Natriumwertes konnte bei uns in immerhin 39 Fällen beobachtet werden. Erklärbar wäre dieses Phänomen aufgrund der Tatsache, dass sich die fetale Natriumkonzentration im Serum mit der mütterlichen Natriumserumkonzentration im Gleichgewicht hält, sodass sich relativ schnell eine Hyponatriämie beim Fetus entwickeln kann<sup>101</sup>.

Der Zusammenhang zwischen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und einer Hyponatriämie bei der Mutter und somit womöglich auch beim Neugeborenen ist noch nicht vollständig geklärt<sup>95</sup>. Auffallend ist bei allen Berichten von Patienten mit einer Hyponatriämie und einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, dass die Elektrolytstörung postpartal innerhalb von wenigen Tagen verschwindet<sup>19, 44, 68, 95, 101</sup>.

Als einzige kausale Therapie des hohen Blutdruckes gilt wie bereits in Kapitel 1 beschrieben die Entbindung. So scheint die Geburt auch hier Auswirkungen auf die Elektrolytwerte zu haben. Gibt es womöglich Parallelen zwischen dem hohen Blutdruck, der Hyponatriämie und der Entbindung des Kindes?

Der Anstieg der Natriumwerte im Verlauf könnte auch in einer Infusionstherapie der Neugeborenen begründet sein. In dieser Arbeit wurde nicht explizit die Flüssigkeitszufuhr zum Ausgleich einer Hyponatriämie untersucht, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass besonders die Frühgeborenen eine Therapie durch Infusionslösungen zum Ausgleich der Elektrolytverschiebung erhielten. Interessant wäre herauszuarbeiten, welche Kinder einer Flüssigkeitszufuhr unterzogen wurden und wie sich dies auf die Natriumwerte im zeitlichen Verlauf auswirken würde.

### Natrium – 3 Messzeitpunkte

Unter Einschluss aller Kinder, von denen 3 postpartale Werte vorlagen, zeigte sich lediglich eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte an den jeweiligen Tagen. Ein deutlicher Unterschied konnte zwischen den Werten Na\_1 (133,29 mmol/l) und Na\_2 (137,55 mmol/l) aufgezeigt werden. Auch bei dieser Berechnung ist deutlich zusehen, dass die Werte mit der Zeit ansteigen und innerhalb von 24 Std. nach der Geburt im Mittel keine Hyponatriämie mehr vorliegt.

### Natrium – vier Messzeitpunkte, Na\_BGA

Die Dezimierung der Fallzahl auf 53 Kinder führte dazu, dass der erste gemessene Natriumwert mit 134,49 mmol/l je nach Auslegung des Betrachters eher einem grenzwertigen Bereich, als definitionsgemäß einer Hyponatriämie entspricht. Diese Ergebnisse dürfen jedoch nicht zu stark gewichtet werden, da einerseits die Anwendung bestimmter Ausschlusskriterien eine deutliche Reduzierung der Fallzahl bedingt, was wiederum eine Übertragung der Ergebnisse der

Studienpopulation auf die Grundgesamtheit erschwert, andererseits liegt keine Referenzgruppe zum statistischen Vergleich vor, da keine Werte von der Kontrollgruppe vorliegen. Auch hier kommt es innerhalb von 72 Std. nach der Geburt zu einem Anstieg der Natriumwerte, was sich mit den Beobachtungen von Burrell und de Swiet sowie Sandhu et al. vereinbaren lässt <sup>19, 101</sup>.

### **6.1.2. Einflussgrößen auf den Natriumwert**

Bevor man sich der Betrachtung möglicher Einflussgrößen widmet, muss darauf hingewiesen werden, dass eine statistisch errechnete Signifikanz nicht automatisch mit einer klinischen Relevanz gleichgesetzt werden darf. So kann beispielsweise eine Differenz von 0,8 mmol/l der Serumnatriumkonzentration zwischen den Gruppen als statistisch signifikant angesehen werden. Dies hat jedoch nicht unbedingt einen bedeutenden Einfluss auf eine mögliche Versorgung und Behandlung des neugeborenen Kindes.

Die Untersuchung des Geburtsrisikos im Hinblick auf die Schwangere, also das Vorliegen einer Präeklampsie und/oder eines HELLP-Syndroms in Verbindung mit dem ersten gemessenen Natriumwert des Kindes, liefert wohl eines der interessantesten Ergebnisse der Studie. Hierbei soll schließlich die von uns zuvor gestellte Haupthypothese diskutiert werden. Die Studien von Burrell und de Swiet, Magriples et al., Wilson und Shutt und Sandhu et al. zeigten eine postnatale Hyponatriämie bei Kindern auf, deren Mütter an einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung litten <sup>19, 68, 101, 138</sup>.

In unserer Studie wurde bezüglich eines negativen Effektes der Erkrankung während der Gravidität auf den Elektrolythaushalt des Neugeborenen kein signifikanter Zusammenhang ersichtlich. So weisen nicht nur Kinder von hypertensiven, sondern auch von normotensiven Frauen Hyponatriämien auf. Doch woher kommt diese Elektrolytstörung und wieso weisen alle 520 untersuchten Kinder im Mittel zu niedrige Natriumwerte auf? Es scheint zumindest, dass das Auftreten einer Präeklampsie und/oder eines HELLP-Syndroms nicht alleine ursächlich für die Funktionsstörung des Kindes ist.

So ist wahrscheinlich, dass andere Faktoren wie z.B. das Vorliegen einer weiteren Krankheit seitens der Mutter oder eine sich entwickelnde Funktionsstörung des Kindes - die dem Untersucher unbekannt waren - den Elektrolythaushalt mit beeinflussen könnten.

Basu et al. untersuchten 2010 den Einfluss einer neonatalen Asphyxie (generalisierte Ischämie und Hypoxie) auf den Elektrolytstatus des Neugeborenen und konnten hierbei interessante Zusammenhänge aufdecken <sup>10</sup>. Die Serumnatriumkonzentration fällt und die Serumkaliumkonzentration steigt in den Untersuchungen direkt proportional zum Schweregrad der neonatalen Asphyxie. Ein anderes Forscherteam berichtet über das Auftreten von Hyperglykämien in Zusammenhang mit Hyponatriämien <sup>56</sup>. In einer weiteren Studie beschrieben Forscher unter Anderem einen ausgedehnten Extrazellularraum bei einer Sepsis der Mutter während der Schwangerschaft, sowie bei einem RDS des Kindes, der zu einer erhöhten Natriumkonzentration führen könnte <sup>114</sup>. Aus diesen Berichten wird ersichtlich, dass eine Elektrolytstörung aufgrund

vieler verschiedener Ursachen entstehen kann, die uns nicht bekannt waren. So wäre eine weitere Studie, bei der diese möglichen Faktoren miteinbezogen werden, wünschenswert und sicherlich hilfreich im Hinblick auf weitere Erklärungsmöglichkeiten der neonatalen Hyponatriämie.

Die statistische Auswertung bestimmter zuvor festgelegter möglicher Einflussfaktoren auf den Natriumwert des Kindes ergab, dass eine signifikante Korrelation sowohl zwischen dem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt als auch der Messmethode und der erhobenen Serumnatriumkonzentration besteht.

In dieser Studie scheint ein junges mütterliches Alter zum Zeitpunkt der Entbindung einen positiven Effekt auf den Natriumwert zu haben. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen, die dies bestätigen, liegen zum momentanen Zeitpunkt leider nicht vor, sodass sich nur Erklärungsversuche schildern lassen. Die geringe Mittelwertserhöhung in den Gruppen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung von 33 Jahren gegenüber 32 Jahren in der Kontrollgruppe, sowie eine extrem große Spannweite des mütterlichen Alters von 31 Jahren (17-48) in Kombination mit der Tatsache, dass hypertensive Erkrankungen häufig bei Schwangeren  $\geq 35$  auftreten, könnte die Ergebnisse zum Teil erklären.

Hinsichtlich der Messmethode der Elektrolyte bleibt zu erwähnen, dass einerseits eine ungleiche Verteilung zwischen den 2 Analysemethoden vorlag (481 vs. 25 unter Berücksichtigung fehlender Werte), andererseits bei verschiedenen Messgeräten nicht dasselbe Messergebniss erwartet werden kann. Eine Analyse von Serumproben vs. Vollblutproben wird auch bei anderen Untersuchungen trotz mehrmaliger Kontrolle und Kalibrierung der Geräte nicht identische und miteinander vergleichbare Ergebnisse liefern. Aufgrund der methodischen Schwäche bezüglich der Natriumwert-Bestimmung kann die Blutgasanalyse (481 Werte) im Folgenden als geeignetes Einschlusskriterium angesehen werden.

Im weiteren Verlauf der Diskussion wird nur auf noch nicht erwähnte Zusammenhänge möglicher Einflussgrößen auf den Natriumwert eingegangen.

Als möglicher Einflussfaktor wurde auch das Geburtsgewicht des Neugeborenen untersucht. Hierbei konnte ein signifikantes Ergebniss erlangt werden, welches daraufhin deutet, dass Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht deutlich verminderte Natriumwerte nach der Geburt im Vergleich zu Neugeborenen, die mehr Gewicht auf die Waage bringen, aufweisen. Kinder mit einem VLBW stehen größeren Herausforderungen bevor und weisen schon in den ersten Lebenstagen Probleme auf, wie beispielsweise das Bestehen einer schlechteren epidermalen Schutzfunktion. Dies wiederum bewirkt beim Neugeborenen neben einer erleichterten Eintrittspforte für Infektionen, Störungen hinsichtlich des Elektrolythaushaltes<sup>13</sup>. So scheinen aber auch SGA (Small for Gestational Age) Kinder einen erweiterten Extrazellularraum aufzuzeigen<sup>114</sup>

und hätten somit ein erhöhtes Natriumreservoir. In einer zukünftigen Studie könnte man beispielsweise explizit SGA-Kindern untersuchen, da in dieser Studie ein großes Ungleichgewicht bezüglich des Geburtsgewichtes in den Gruppen bestand.

Auch wenn das Geschlecht in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf den Natriumwert nach der Geburt zu haben scheint, so fällt doch auf, dass Jungen im Mittel eine höhere Serumnatriumkonzentration aufweisen. Bei einer annähernd gleichen Verteilung des Geschlechtes innerhalb der Studienpopulation kann also nicht zwingend von einem Zufall ausgegangen werden. Was steckt demnach hinter einem geschlechtsspezifischen Unterschied? Bisher gibt es keine Studie, die eine Assoziation zwischen dem Geschlecht und einer Hyponatriämie bei Neugeborenen aufzeigt. Zu diskutieren bleibt jedoch, ob und wenn ja welches Geschlecht demnach ein erhöhtes Risiko für eine Elektrolytstörung aufweist und welche Faktoren dazu führen könnten, dass weibliche Neugeborene eher zu einer Hyponatriämie neigen.

Auch die verschiedenen Entbindungsmodi als mögliche Einflussfaktoren liefern in dieser Beobachtungsstudie keine eindeutigen Ergebnisse. Es zeigt sich lediglich eine Tendenz innerhalb der Gesamtpopulation, die darauf schließen lässt, dass Kinder, die per Sectio entbunden wurden, durchschnittlich niedrigere Natriumwerte im Vergleich zu einer vaginalen Geburt (Spontangeburt, VE) aufweisen. Es gibt viele Berichte über Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes, der Plasma- und Hormonkonzentrationen beim Feten vor, während und nach der Geburt. So sind z.B. die Hormonspiegel von Vasopressin, Kortisol und ANP bei einer vaginalen Geburt erhöht und führen zu einer reduzierten Natriumrückresorption. Natriurese und Diurese sind die Folge<sup>16</sup>. Dies würde wiederum die verminderten Natriumkonzentrationen des Kindes bei einer vaginalen Geburt erklären. Diesen Beobachtungen kann jedoch durch die von uns erhobenen Daten nicht eindeutig zugestimmt werden.

### **6.1.3. Epidemiologische und klinische Parameter**

111 Neugeborene der Studienpopulation, deren Mütter in der Schwangerschaft eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten, befanden sich nach der Geburt auf der neonatologischen Intensivstation. Diese Kinder kamen nach einer signifikant kürzeren Schwangerschaftsdauer und mit einem signifikant niedrigeren Geburtsgewicht auf die Welt. Diese Beobachtung fügt sich gut in zahlreiche Angaben aus der Literatur. So wird bei mütterlicher Indikation (z.B. bei einem HELLP-Syndrom) oder kindlicher (z.B. schwere fetale Wachstumsrestriktion) bereits eine Entbindung vor der 37. SSW eingeleitet<sup>9, 94</sup>. Häufig sind es genau diese Kinder, die dann zur postnatalen Überwachung auf die neonatologische Intensivstation kommen, was eine durchschnittlich geringere Schwangerschaftsdauer in dieser Fallgruppe erklärt. So haben Kinder von Müttern, die eine Präeklampsie entwickeln, ein erhöhtes Risiko bezüglich eines stationären Aufenthaltes auf einer Intensivstation<sup>59, 71</sup>.

Eine drohende Frühgeburt ist mit 15% ein bedeutendes Risiko bei einer hypertensiven Erkrankung im Verlauf der Schwangerschaft <sup>126</sup>. So lässt sich auch zu einem gewissen Teil die erhöhte Rate an Neugeborenen mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung erklären, die folglich zu LBW- (low birth weight) und VLBW-Kindern führt <sup>15, 66, 71</sup>. Diese Ergebnisse konnten zumindestens in der Fallgruppe NG\_Neo unserer Studienpopulation mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1706 g bestätigt werden.

Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich auch im Hinblick auf den Entbindungsmodus. Erwartungsgemäß ist die Anzahl an Sectiones in den beiden Fallgruppen signifikant höher, in der Kontrollgruppe mit normotensiven Frauen ist hingegen die Spontangeburtensrate die dominierende Entbindungsform. Diese Beobachtungen decken sich mit ähnlichen Tendenzen in verschiedenen Literaturangaben <sup>39, 97, 103</sup>.

Zu ergänzen ist, dass eine Präeklampsie häufig eine Erkrankung der Erstgebärenden ist und sich einerseits aufgrund geburtsmechanischer Schwierigkeiten (z.B. Zervixunreife), andererseits in Folge des Krankheitsbildes eine Sectio oft nicht vermeiden lässt. Diese Ergebnisse werfen auch die Frage auf, inwieweit nicht die allgemein erhöhte Sectionrate in Deutschland eine Rolle spielt? Wird auch bei einer Präeklampsie trotz stabilem Zustand von Mutter und Kind eine Sectio der vaginalen Entbindung vorgezogen? Laut des statistischen Bundesamtes für Geburtenstatistik gab es zwar seit 2013 einen Rückgang der Sectionrate, jedoch liegt Deutschland auch 2015 mit 31,1% weit über den Empfehlungen der WHO (15%) <sup>112, 132</sup>.

## **6.2. Studiendesign**

Als Studiendesign wurde eine klinisch-statistische Datenanalyse gewählt. Hierbei wurden sowohl bereits vorhandene Daten retrospektiv ausgewertet als auch prospektiv Daten erhoben. Kritisch anzumerken ist hierbei, dass der zu untersuchende Zeitraum der Kontrollgruppe im Vergleich zur Fallgruppe viel geringer gewählt wurde (Fallgruppe: 5 Jahre vs. Kontrollgruppe: 3 Monate).

Ein weiterer Nachteil der Studie sind die nicht einheitlich vorhandenen Natriumwerte im zeitlichen Verlauf. So gibt es von manchen Kindern nur einen Wert, von sehr wenigen hingegen Messungen der Folgetage. Besonders auffallend ist dies in der prospektiv erhobenen Kontrollgruppe, da hier bei jedem Kind nur ein Wert vorliegt. So konnte bezüglich der Folgetage keine statistische Aussage zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe gemacht werden.

### **6.3. Studienpopulation**

Insgesamt konnten 520 Kinder mit in die Beobachtungsstudie eingeschlossen werden, wovon 295 Neugeborene eine Mutter haben, die hinsichtlich der beschriebenen Merkmale an einer Präeklampsie und/oder einem HELLP-Syndrom erkrankte.

Die Kontrollgruppe war mit 225 Kindern unerheblich kleiner.

### **6.4. Methodik**

Die Daten der Kinder und ihrer Mütter wurden sowohl direkt aus den Akten des Archivs oder aus den Patientenkurven auf der Station (gilt für die Kontrollgruppe) entnommen. Für die Erhebung der restlichen Daten wurde auf die Qualitätsmanagement-Programme NEOLINK und PIA zurückgegriffen.

Da beide Programme nur teilweise sowohl die Daten der Mutter als auch die des Kindes anzeigen, wäre es sinnvoll, in Zukunft ein einheitliches Managementprogramm einzuführen. Weiter ist anzumerken, dass sich bei den Erkrankungen der Schwangeren, z.B. bei Auftreten einer „Präeklampsie“, auf die Angaben der in der Akte vorhandenen Arztbriefe verlassen wurde.

Als kritisch anzumerken ist des Weiteren die Verwendung zweier verschiedener Messmethoden für die Erhebung der kindlichen Parameter. Aufgrund dieser Tatsache musste eine Unterteilung in zwei Gruppen vorgenommen werden, die zu einer leichten Dezimierung der Studienpopulation auf 480 Kinder führte. Hierdurch konnten jedoch die beiden Messmethoden miteinander verglichen werden und boten interessante Aspekte.

### **6.5. Schlussfolgerung und Ausblick**

Die vorliegende Studie verfolgte im Wesentlichen das Ziel, das Outcome Neugeborener mit der Erkrankung der Mutter während der Schwangerschaft in Beziehung zu setzen bzw. Unterschiede zur erhobenen Kontrollgruppe aufzeigen zu können.

Die vorliegende Untersuchung brachte auf dem Gebiet der Neonatologie und Gynäkologie interessante Aspekte, die zum Teil bereits bekannte Vermutungen und Fakten unterstützen, wie beispielsweise die Auswirkungen einer Elektrolytstörung bei der Mutter im Hinblick auf das Neugeborene.

Die hier vorliegende Arbeit versucht einen Anstoß zu geben hinsichtlich möglicher Elektrolytverschiebungen bei Mutter und Kind aufgrund einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Unsere Studie unterstreicht die Notwendigkeit zur Durchführung möglichst größerer und umfangreicherer Studien, die zu weiteren genaueren Ergebnissen führen

könnten. Hierbei wäre vor allen Dingen die Durchführung von Blutentnahmen durch eine vorher festgelegte und einheitliche Messmethode wünschenswert. Auch wäre es interessant neben dem Natriumwert andere Faktoren, wie den APGAR-Wert, den Blutzuckerwert, weitere Elektrolyte des Kindes sowie das Körpergewicht der Schwangeren oder einen möglichen Gestationsdiabetes zu betrachten. Die Studie konnte nur begrenzt Aufschluss über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung seitens der Mutter und einer Hyponatriämie beim Kind geben. Doch auch wenn die vorliegenden Ergebnisse nur Tendenzen vermitteln, konnten die Ziele der Studie zu einem gewissen Teil erreicht werden.

Die steigende Zunahme der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und die dadurch entstehenden möglichen Komplikationen und Folgeschäden für Mutter und Kind weisen auf die Wichtigkeit dieses Themas hin und erfordern weitere Untersuchungen.

Die auch damit verbundene erhöhte Rate an Frühgeborenen wird in absehbarer Zeit nicht an Aktualität verlieren. Auch wenn die Forschungsaktivität in der Perinatal- und Neonatalmedizin bereits sehr hoch ist, wird die sich ständig verbessernde medizinische Versorgung auch weiterhin eine Herausforderung für Pflegepersonal und Ärzte darstellen. Gerade in diesem Bereich der Medizin sind die Sorgen um die werdende Mutter sowie das Neugeborene und die Anforderungen an die medizinische Betreuung besonders hoch. Eine Präeklampsie und/oder ein HELLP-Syndrom in Kombination mit einer Hyponatriämie der Mutter kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen<sup>138</sup> und beim Neugeborenen ab Werten  $< 130 \text{ mmol/l}$  zu Ikterus, Tachypnoe und Krampfanfällen führen<sup>19</sup>. Auch führen Elektrolytstörungen wie Hyponatriämien oder Hypernatriämien besonders bei Kindern mit einem sehr geringen Geburtsgewicht zu Problemen hinsichtlich der neurologischen Entwicklung und erhöhen das Risiko infantiler Zerebralparesen und zentraler Hörschäden<sup>13</sup>.

So verdienen besonders Neugeborene eine vermehrte Aufmerksamkeit im Hinblick auf eine Einschätzung des Elektrolythaushaltes und der damit verbundenen Dringlichkeit einer eventuellen und möglichst frühen Behandlung.

## 7 Zusammenfassung

Die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen sind eine der Hauptursachen für maternale und fetale Morbidität. Das Auftreten einer Hypertonie und einer Proteinurie bei einer zuvor normotensiven Frau nach der 20. SSW sind klinische Anzeichen einer Präeklampsie. Das HELLP-Syndrom, eine Sonderform äußert sich in einer Beteiligung von Leber, Nieren und des Gerinnungssystems. Darüber hinaus gibt es eine schwerwiegende Komplikation, die sogenannte Eklampsie, bei der es zu einer bedrohlichen Symptomatik mit einer Veränderung des Bewusstseinszustandes kommen kann.

Zahlreiche Studien sind besonders auf die Folgen und Komplikationen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung bei den Schwangeren eingegangen. Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag vielmehr auf der Bestimmung des postnatalen Natriumwertes und möglicher Einflussfaktoren auf den Elektrolytstatus, um das Outcome der Neugeborenen kritisch zu hinterfragen und zu diskutieren. Die Laborwerte und die klinischen Parameter wurden von 520 Früh- und Reifgeborenen, die in den Jahren 2008-2013 in der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (Campus Innenstadt) zur Welt kamen, untersucht und in folgende Gruppen unterteilt:

- Fallgruppe NG\_Neo (n=111) - alle Früh- und Reifgeborenen, die sich auf der neonatologischen Intensivstation befanden und deren Mütter während der Gravidität eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten.
- Fallgruppe NG\_Normal (n=184) - alle Früh- und Reifgeborenen, die auf der normalen Wochenbettstation verblieben und deren Mütter während der Gravidität eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung entwickelten.
- Kontrollgruppe NG\_KG (n=225) - Säuglinge, deren Mütter hinsichtlich der zu untersuchenden Erkrankung gesund waren.

Nachfolgend eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der Studie.

Nur wenige Studien konnten bisher einen Zusammenhang zwischen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und einer Hyponatriämie beim Neugeborenen beschreiben. So entstand die interessante Fragestellung nach einer möglichen Korrelation zwischen der Elektrolytstörung und der Erkrankung der Schwangeren.

Eine Hyponatriämie wurde ab einer Serumnatriumkonzentration von  $< 135$  mmol/l definiert.

Die mittlere Natriumserumkonzentration am ersten Lebenstag zeigte in allen drei Gruppen eine postnatale Hyponatriämie. Innerhalb von 72 Stunden ab dem Zeitpunkt der Geburt kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Natriumwertes. In 39 Fällen lagen auch die Natriumkonzentrationen der Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt vor. Hierbei fiel sowohl eine Hyponatriämie bei der Mutter als auch beim Kind auf. Die kindlichen Natriumwerte waren bei



einem Alter der Mutter  $\geq 35$  eher hyponatriämisch, was durch eine höhere Inzidenz der Präeklampsie/des HELLP-Syndromes in dieser Altersklasse erklärbar wäre.

Die Werte, die mit Hilfe der Blutgasanalyse ermittelt wurden, lagen deutlich niedriger, als die im Labor ausgewerteten Natriumkonzentrationen. Der erste Natriumwert des Kindes lag mit 134 mmol/l deutlich unterhalb der Norm für Neugeborene am ersten Lebenstag (135-145 mmol/l). Dadurch, dass in der Neonatologie die Elektrolyte in der Regel mittels der BGA bestimmt werden, da hierfür weniger Blutmengen benötigt werden, war es wichtig diesen systemischen Unterschied zu erarbeiten.

In dieser Arbeit konnte kein alleiniger negativer Effekt der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung auf den Elektrolytstatus des Neugeborenen gefunden werden.

Vielmehr weisen Kinder von hypertensiven als auch von normotensiven Frauen eine postnatale Hyponatriämie auf.

Mögliche Einflussfaktoren auf den kindlichen Natriumwert und die daraus resultierenden wichtigsten Ergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Hinblick auf das niedrige Geburtsgewicht, welches vermutlich in Verbindung mit einem hohen Anteil an Frühgeburten und einer erhöhten Rate an IUGR-Kindern bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gebracht werden kann und in der Fallgruppe NG\_Neo der Studienpopulation bestätigt werden konnte (Gewicht < 1760g). So wiesen Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht (VLBW) deutliche niedrigere Natriumwerte auf.

Als signifikant zu bewerten ist auch die Analyse des pH-Wertes. Besonders die Neugeborenen der Gruppe NG\_Neo zeigten niedrigere Werte bezüglich des Nabelschnur-pH's auf, was zum Einen unter dem Aspekt der hohen Frühgeborenenrate und den damit verbundenen häufigen Anpassungsschwierigkeiten nach der Geburt betrachtet werden muss, zum Anderen auf einen verminderten oxygenierten Blutfluss zum Feten zurückgeführt werden kann.

Im Hinblick auf den Entbindungsmodus zeigten beide Fallgruppen eine höhere Anzahl an Sectiones (NG\_Neo: 90%, NG\_Normal: 50%) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Diese Beobachtung muss jedoch folgende Aspekte berücksichtigen: die einzige kausale Therapie einer Präeklampsie ist die Entbindung des Kindes, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind häufig Erkrankungen von Erstgebärenden, die geburtsmechanische Schwierigkeiten mit sich bringen, und auch die allgemein hohe Sectiorate in Deutschland scheint eine Rolle zu spielen.

## 8 Anhang

### 8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fehlerhafte Plazentation bei Präeklampsie _____	8
Abbildung 2: Pathogenese der Präeklampsie _____	9
Abbildung 3: Endothelzellschädigung durch eine verschobene Balance zirkulierender angiogener Faktoren bei Präeklampsie _____	13
Abbildung 4: Veränderungen der Körperflüssigkeiten in Abhängigkeit vom Wachstum _____	23
Abbildung 5: Die Auswirkungen einer Hyponatriämie auf das Gehirn _____	30
Abbildung 6: Box- und Whiskers-Plot des Geburtsgewichtes in Abhängigkeit des Geschlechtes (n=520) _____	40
Abbildung 7: Box- und Whiskers-Plot des Gestationsalters in Abhängigkeit des Geschlechtes (n=520) _____	41
Abbildung 8: Box- und Whiskers-Plot des Gestationsalters in der Fall- und Kontrollgruppe ____	42
Abbildung 9: Box- und Whiskers-Plot des Geburtsgewichtes in der Fall- und Kontrollgruppe ____	43
Abbildung 10: Darstellung des NS-ph in Abhängigkeit von der Studiengruppe _____	45
Abbildung 11: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes in der Studienpopulation ____	46
Abbildung 12: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes bei Frühgeborenen _____	46
Abbildung 13: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes bei Reifgeborenen _____	47
Abbildung 14: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes mittels BGA _____	48
Abbildung 15: Darstellung des ersten gemessenen Natriumwertes in Abhängigkeit der Messmethode _____	49
Abbildung 16: Übersicht Natriumwerte im zeitlichen Verlauf der beiden Fallgruppen (n=62) ____	50
Abbildung 17: Natriumwerte im zeitlichen Verlauf (n=78) _____	51
Abbildung 18: Natriumwerte im zeitlichen Verlauf (n=53) _____	52

## 8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der Gesamtstudienpopulation (n=520) _____	39
Tabelle 2: Darstellung der Fall- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit epidemiologischer und klinischer Parameter _____	43
Tabelle 3: Übersicht der Entbindungsmodi in Abhängigkeit der Studiengruppe _____	44

### 8.3. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ALT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ANP	atrial natriuretic peptide
APGAR	Beurteilung von reifen Neugeborenen anhand 5 Parameter: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AST/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat- Oxalacetat-Transaminase
AT1-AA	Angiotensin II Rezeptor-1-Autoantikörper
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CSE	Cystathionin – $\gamma$ – Lyase
CTG	Kardiotokographie
d.h.	das heisst
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELBW	extremely low birth weight (< 1000g)
Flt-1	fms-like Tyrosinkinase-1
g	Gramm
GGT	Gamma GT
h	Stunde
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
HDL	High Density Lipoprotein
H <sub>2</sub> O	chemische Summenformel für Wasser
H <sub>2</sub> S	Dihydrogensulfid
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IQ	Intelligenzquotient
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
IVF	In-vitro Fertilisation

i.v.	intravenös
KDR	kinase domain receptor
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LBW	Low birth weight (< 2500g)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max.	maximal
mg	Miligramm
min	Minute/n
mmol	Milimol
mosmol	Miliosmol
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid/Kochsalz
NO	Stickstoffmonoxid
NS	Nabelschnur
PCO	Polyzystische Ovarien
PI	Pulsatilitätsindex
PGI <sub>2</sub>	Prostazyklin
PIGF	Placental Growth Factor
PRES	Posterior reversible Encephalopathy Syndrome
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDS	Respiratory Distress Syndrom/Fetale Lungenreife
RI	Widerstandsindex
RiliBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
sEndoglin	soluble endoglin
sEND	soluble endoglin
sFlt-1	soluble fms-like Tyrosinkinase-1
SGA	Small for Gestational Age
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
s.o.	siehe oben

SSW	Schwangerschaftswoche
Std.	Stunde/n
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor Beta
TNF-Alpha	Tumornekrosefaktor Alpha
TxA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub>	Vasopressin Rezeptoren
VE	Vakuumextraktion
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	very low birth weight (< 1500g)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZPM	Zentrale pontine Myelinolyse

#### 8.4. Symbolverzeichnis

$\geq$	größer gleich
$\leq$	kleiner gleich
$<$	kleiner
$>$	größer
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Beta
$*$	signifikant
x	mal

## 8.5. Literaturverzeichnis

1. Abu Samra K. The eye and visual system in the preeclampsia/eclampsia syndrome: What to expect? *Saudi J Ophthalmol* 2013; 27(1): 51-53.
2. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res* 2012; 2(2): 77-83.
3. Al-Dahan J, Jannoun L, Heycock G. 'Developmental risks and protective factors for influencing cognitive outcome at 5 1/2 years of age in very-low-birthweight children'. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(10): 718.
4. Alvarez L, Ortega E, Rocamora N et al. An unusual cause of nephrotic syndrome and hypertension in a young woman. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2026-2029.
5. Amorim M, Santos L, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5).
6. Androgué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581-1589.
7. Arikan G, Scholz H, Petru E et al. Cord blood oxygen saturation in vigorous infants at birth: what is normal? *BJOG* 2000; 107(8): 987-994.
8. AWMF. Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). AWMF-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. (No. 015/018). 2013. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf).
9. AWMF. Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). AWMF-Leitlinien: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. (No. 015/018). 2008. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf).
10. Basu P, Som S, Das H et al. Electrolyte status in birth asphyxia. *Indian J Pediatr* 2010; 77(3): 259-262.
11. Bauer K. Body Fluid Compartments in the Fetus and Newborn Infant with Growth Aberration. In: Polin R, Baumgart S, Oh W et al. (eds.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology - Neonatology Questions and Controversies* Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. p. 155-160.
12. Bauer K, Groneck P, Speer C. Intensivmedizin bei Früh-und Neugeborenen. In: Buchardi H, Larsen R, Schuster H et al. (eds.). *Die Intensivmedizin*. 9 ed. Heidelberg: Springer-Verlag. 2004. p. 1196-1197.
13. Baumgart S. Acute Problems of Prematurity: Balancing Fluid Volume and Electrolyte



Replacements in Very Low Birth Weight (VLBW) and Extremely Low Birth Weight (ELBW) Neonates. In: Polin R (ed.). Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology - Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. p. 161-183.

14. Beinder E, Frobenius W. Die Präeklampsie - eine Endothelerkrankung? Deutsches Ärzteblatt 2000; 41: 2703-2706.
15. Bian Y, Zhang Z, Liu Q et al. Maternal risk factors for low birth weight for term births in a developed region in China: a hospital-based study of 55,633 pregnancies. J Biomed Res 2013; 27(1): 14-22.
16. Brace R. Fluid and Electrolyte Metabolism. In: Polin R, Fox W, Abman S (eds.). Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2004. p. 1341-1350.
17. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2007.
18. Bühling K, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag. 2009.
19. Burrell C, de Swiet M. Severe hyponatraemia and pre-eclampsia. BJOG 2004; 111(9): 1020-1022.
20. Cedergren M. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome Obstetrics and Gynecology 2004; 103.
21. Chevalier R. The moth and the aspen tree: sodium in early postnatal development. Kidney Int 2001; 59(5): 1617-1625.
22. Claviez A, Bornhöft M, Partsch C et al. Hyponatriämie bei Säuglingen und Kleinkindern. Monatszeitschrift Kinderheilkunde 2005; 153(2): 145-146.
23. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004; 104: 1367-1391.
24. Costarino A, Gruskay J, Corcoran L et al. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. J Pediatr 1992; 120(1).
25. Csorba R, Yilmaz A, Tsikouras P et al. Rheological parameters in the umbilical cord blood in moderate and severe forms of preeclampsia. Clin Hemorheol Microcirc 2013.
26. Deen M, Ruurda L, Wang J et al. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: primipaternity versus the birth interval hypothesis. J Matern Fetal Neonatal Med 2006; 19(2): 79-84.
27. DeLuca G, Nagy Z, Esiri M et al. Evidence for a role of apoptosis in central pontine myelinolysis. Acta Neuropathol. 2002; 103(6): 590-598.
28. Demicheva E, Crispi F. Long-term Follow-up of Intrauterine growth restriction: Cardiovascular disorders. Fetal Diagn Ther. 2013: 1-11.
29. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 1-7.

30. Duley L, Farrel B. Do woman with pre-eclampsia and their babies benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial 2002.
31. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006(332): 463-468.
32. Ertl T, Hadzsiev K, Vincze O et al. Hyponatremia and sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79(2): 109-112.
33. Espinoza J, Romero R, Nien J et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4): 326.e1-326.13.
34. Esplin M, Fausett M, Fraser A et al. Paternal and maternal components of the predisposition of preeclampsia. *New England Journal* 2001; 344(12): 867-872.
35. Fox N, Roman A, Saltzman D et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies. *Am J Perinatol* 2014; 31(2).
36. Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 843-846.
37. Friedman A, Ray P. Maintenance fluid therapy: what it is and what it is not. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(5): 677-680.
38. Genzel-Boroviczény O, Roos R. Checkliste Neonatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2015.
39. Gong Y. Outcome and risk factors of early onset preeclampsia. 2012; 125(14): 2623-2627.
40. Gozzo M, Noia G, Barbaresi G et al. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin Chem* 1998; 44(3): 683-685.
41. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1): 29-32.
42. Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(1): 24-28.
43. Haycock G. The influence of sodium on growth in infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(6): 871-875.
44. Hayslett J, Katz D, Knudson J. Dilutional hyponatremia in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1312-1316.
45. Helwig J, Parer J, Kilpatrick S et al. Umbilical cord blood acid-base state: What is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(6): 1807-1814.
46. Herse F, Dechend R, Harsem N et al. Dysregulation of the Circulating and Tissue-Based Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Hypertension* 2007; 2007(49): 604-611.
47. Holliday M, Ray P, Friedman A. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Dis Child* 2007; 92(6): 546-550.
48. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 3 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

2009.

49. Ide M, Papapanou P. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes - systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(4): 181-94.
50. Iwashita Y, Kan'o T. A case of HELLP syndrome with multiple complications. *Internal Medicine* 2012; 51: 2227-2230.
51. Jung E, Kang W, Jang Y et al. Acute severe symptomatic hyponatremia following coronary angiography. *Korean Circ J* 2011; 41(9): 552-554.
52. Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2 ed. München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag. 2011.
53. Klatsky P, Delaney S, Caughey A et al. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6).
54. Kleinschmidt-DeMasters B, Norenberg M. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981; 211(4486): 1068-1070.
55. Kro G, Yil B, Rasmussen S et al. Association between umbilical cord artery pCO<sub>2</sub> and the Apgar score; elevated levels of pCO<sub>2</sub> may be beneficial for neonatal vitality after moderate acidemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(6): 667-670.
56. Kumar S, Berl T. Sodium. *The Lancet* 1998; 352(9123): 220-228.
57. Kurtz A, Lang F. Niere. In: Schmidt R, Lang F, Thews G (eds.). *Physiologie des Menschen* 29 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2005. p. 668-710.
58. Lam C, Lim K, Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5): 1077-1085.
59. Langenveld J, Ravelli A, van Kaam A et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of national registry. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(6): 540.e1-7.
60. Levine R, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *New England Journal* 2006(355): 992-1005.
61. Levine R, Maynard S, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia *New England Journal* 2004; 350(7): 672-683.
62. Lien Y, Shapiro J. Hyponatremia: Clinical Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* 2007; 120(8): 653-658.
63. Livingston J, Barton J, Park V et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001; 185: 153-157.
64. Lord R. Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgraduate Medical Journal* 1999; 75(880): 67-73.
65. Luyckx V, Brenner B. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int*

Suppl 2005; 68(97): 68-77.

66. Ma G, Li Y, Zhang J et al. Association between the presence of autoantibodies against adrenoreceptors and severe pre-eclampsia: a pilot study. PLoS ONE 2013; 8(3): e57983.
67. Magnussen E, Vatten L, Smith G. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. Obstetrics and Gynecology 2009; 114.
68. Magriples U, Laifer S, Hayslett J. Dilutional hyponatremia in preeclampsia with and without nephrotic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(2): 231-232.
69. Martin JJ. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). Int J Gynaecol Obstet 2013; 121(3): 202-207.
70. Martin JJ, Rose C, Briery C. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol 2006; 195(4): 914-934.
71. Masoura S, Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C et al. Neonatal outcome of late preterm deliveries with pre-eclampsia. Minerva Ginecol 2012; 64(2): 109-115.
72. Maynard S, Min J, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. Journal of Clinical Investigation 2003; 111(5): 649-658.
73. Meyer S, Sitzmann F. Referenzwerte für das Kindesalter. In: Gortner S, Meyer S, Sitzmann F (eds.). Pädiatrie. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2012. p. 900-901.
74. Mitrovic-Jovanovic A, Dragojevic-Dikic S, Zamurovic M et al. Comparison of electrolytic status (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) in preterm and term deliveries. Clin Exp Obstet Gynecol 2012; 39(4): 479-482.
75. Miyawaki M, Okutani T, Higuchi R et al. Plasma angiotensin II concentrations in the early neonatal period. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91(5): F359-362.
76. Modi N. Clinical implications of postnatal alterations in body water distribution. Semin Neonatol 2003; 8: 301-306.
77. Modi N, Bétrémieux P, Midgley J et al. Postnatal weight loss and contraction of the extracellular compartment is triggered by atrial natriuretic peptide. Early Hum Dev 2000; 59(3): 201-208.
78. Mulder J, Chakravarty S, Haddad M et al. Glucocorticoids increase osmotic water permeability (Pf) of neonatal rabbit renal brush border membrane vesicles. . Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 288(5): 1417-1420.
79. Muntau A. Intensivkurs Pädiatrie. 6 ed. München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag. 2011.
80. Nataraja A, Jose P. Renal Modulation: The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS). In: Polin R, Baumgart S, Guignard J (eds.). Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology - Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia: Saunders Elsevier.

2008. p. 107-127.

81. Norenberg M, Leslie K, Robertson A. Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 1982; 11(2): 128-135.
82. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1(2): 98-114.
83. Oehm E, Hetzel A, Els T et al. Cerebral hemodynamics and autoregulation in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by pre-/eclampsia. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 204-208.
84. Onderoglu L, Dursun P, Durukan T. Perinatal features and umbilical cord blood gases in newborns complicated with nuchal cord. *Turk J Pediatr* 2008; 50(5): 466-470.
85. Page N, Woods R, Gardiner S et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia *Nature* 2000; 405.
86. Papageorgiou A, You C, Cicero S et al. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 78-88.
87. Perez-Cuevas R, Fraser W. Critical pathways for the management of preeclampsia and severe preeclampsia in institutionalised health care settings. *BMC Pregnancy and childbirth* 2003; 3: 1-15.
88. Peruzzo M, Milani G, Garzoni L et al. Body fluids and salt metabolism - Part II. *Ital J Pediatr* 2010; 36(78): 1-8.
89. Poston L, Briley A, Seed P et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant woman at risk for pre-eclampsia (VIP trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-1154.
90. Powe C, Levine R, Karumanchi S. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856-2869.
91. Rana S, Powe C, Salahuddin S et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012; 125(7): 911-919.
92. Rascher W. Wasser- und Mineralhaushalt. In: Lentze M, Schaub J, Schulte F et al. (eds.). *Pädiatrie*. 3 ed. Heidelberg: Springer. 2007. p. 236-244.
93. Rath W. Das HELLP-Syndrom - eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 47: 2979-3002.
94. Rath W, Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(45): 733-738.
95. Ravid D, Massarwarwa L, Biron-Shental T et al. Hyponatremia and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(1): 77-79.
96. Rhee J, Young B, Rana S. Angiogenic factors and renal disease in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2011; 2011: 1-4.
97. Roberts C, Algert C, Morris J. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *The Medical Journal of Australia* 2005; 182(7): 332-335.

98. Robertson W, Brosens I, Dixon H. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93.
99. Saftlas A, Levine R, Klebanoff M. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous woman. *Am J Epidemiol* 2003; 157.
100. Salha O, Sharma V, Dada T et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders in pregnancy. *Hum Reprod*. 1999; 14(9).
101. Sandhu G, Ramaiyah S, Chan G et al. Pathophysiology and management of preeclampsia-associated severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(3): 599-603.
102. Schausberger C, Jacobs V, Bogner G et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy - A Life-Long Risk?! *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013; 73(1): 47-52.
103. Schenone M, Miller D, Samson J et al. Eclampsia characteristics and outcomes: a comparison of two eras. *J Pregnancy* 2013; 2013: 1-6.
104. Schmidt-Matthiesen, Wallwiener. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 10 ed. Stuttgart: Schattauer GmbH. 2005.
105. Schott M, Henkelmann A, Meinkoehn Y et al. Postpartale Eklampsie und fulminantes HELLP-Syndrom. *Anaesthesist* 2011; 60(4).
106. Schütz S, Le Moullec J, Corvol P et al. Early expression of all the components of the renin-angiotensin-system in human development. *Am J Pathol* 1996; 149(6): 2067-2079.
107. Shaffer S, Bradt S, Meade V et al. Extracellular fluid volume changes in very low birth weight infants during first 2 postnatal months. *J Pediatr* 1987; 111(1).
108. Shah D. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Renal Physiol* 2005; 288: 614-625.
109. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2005; 365(9461): 785-799.
110. Sibai B, Hauth J, Caritis S et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 938-42.
111. Skjaerven R, Wilcox A, Lie R. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia *New England Journal* 2002; 346(1): 33-38.
112. Statistisches Bundesamt. *Geburtenstatistik*. 22.10.2017.  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16\\_355\\_231.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/10/PD16_355_231.html).
113. Steurer M, Berger T. Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. *Anaesthesist* 2011; 60(1): 10-11.
114. Sulyok E. Renal Aspects of Sodium Metabolism in the Fetus and Neonate. In: Polin R, Baumgart S, Guignard J et al. (eds.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology - Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. p. 23-53.
115. Sulyok E, Németh M, Tényi I et al. Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone

- system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 1979; 13(7): 817-820.
116. Sunitha T, Sameera K, Umaramani G. Study of Biochemical changes in Preeclamptic Woman *Int J Biol Med Res*. 2012; 3(3): 2025-2028.
  117. Sutton R, Schonholzer K, Kassen B. Transient syndrome of inappropriate antidiuretic hormone during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(4): 444-445.
  118. Tabacova S, Little R, Tsong Y et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(8): 633-646.
  119. Tabs D, Vejnovic T, Radunovic N. Preeclampsia and eclampsia in parturients from the in vitro fertilization program. *Med Pregl*. 2004; 57(1-2).
  120. Tallarek A, Stepan H. Preeclampsia and HELLP syndrome as an obstetric emergency. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012; 107(2): 96-100.
  121. Tan E, Tan E. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013: 1-12.
  122. Tjoa M, Oudejans C, Van Vugt J et al. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(2): 171-189.
  123. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2009.
  124. Vatten L, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111: 298-302.
  125. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12(6): 642-649.
  126. Verlohren S, Dudenhausen J. Präeklampsie und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Frauenheilkunde up2date* 2009; 3(06): 461-472.
  127. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161.e1-11.
  128. Verlohren S, Muller D, Luft F et al. Immunology in hypertension, preeclampsia, and target-organ damage. *Hypertension* 2009; 54(3): 439-443.
  129. Von Dadelszen P, Magee L. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 642-648.
  130. Wallace K, Martin JJ, Tam Tam K et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 380.e1-8.
  131. Wallukat G, Homuth V, Fischer T et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT-1 receptor. *J Clin Invest*. 1999; 103: 945-952.

132. Wang C, Tan W, Kanagalingam D et al. Why we do caesars: a comparison of the trends in caesarean section delivery over a decade. *Ann Acad Med Singapore* 2013; 42(8): 408-412.
133. Wang K, Ahmad S, Cai M et al. Dysregulation of Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) Producing Enzyme Cystathionine gamma-lyase (CSE) Contributes to Maternal Hypertension and Placental Abnormalities in Preeclampsia. *Circulation* 2013: 1-20.
134. Watanabe K, Iwasaki A, Mori T et al. Differences in levels of oxidative stress in mothers and neonate: the impact of mode of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(16): 1649-1652.
135. Wen S, Demissie K, Yang Q et al. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. . *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1).
136. Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Delayed umbilical cord clamping at birth effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations. *BJOG* 2008; 115(6): 697-703.
137. Wilkins B. Renal function in sick very low birthweight infants: 3. Sodium, potassium, and water excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67(10): 1154-1161.
138. Wilson H, Shutt L. Syndrome of inappropriate ADH secretion in a woman with preeclampsia. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(4): 360-362.
139. Woldringh G, Frunt M, Kremer J et al. Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod.* 2006; 21(11).
140. World Health Organization. WHO-recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 22.10.2017.  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/).
141. Young B, Levine R, Salahuddin S et al. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(5): 366-370.
142. Ziegler E, O'Donnell A, Nelson S et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40(4): 329-341.
143. Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. *J Perinat Med.* 2013; 41(1).



## 9 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Doktormutter Prof. O. Genzel-Boroviczény für die Bereitstellung des Themas und die Entstehung dieser Arbeit aussprechen. Danke für die gute Betreuung während der gesamten Zeit und die motivierende Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Dr. med. S. Hutter bedanken, der sich immer Zeit genommen und mich tatkräftig unterstützt hat.

Außerdem danke ich den Damen und Herren aus dem Archiv der Frauenklinik Campus Innenstadt für die Hilfe bei der Datenrecherche.

Auch beim gesamten Pflegepersonal und den Ärzten des Perinatalzentrums der Frauenklinik in der Maistrasse, die mir stets bei Fragen zur Seite standen, möchte ich mich bedanken.

Bei meiner Mutter möchte ich mich für die unermüdliche Unterstützung während des gesamten Studiums, für viele motivierende Gespräche sowie für all die guten Ratschläge und Korrekturen bei dieser Arbeit bedanken.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Dr. med. U. Clever für die fachliche Unterstützung und das Korrekturlesen bei meiner Arbeit.

Besonderer Dank gebührt auch meinem Freund, der mich bei vielen technischen Fragen unterstützt und viel Geduld für mich während des Examens und dieser Arbeit aufgebracht hat.

## 10 Eidesstaatliche Versicherung

### Eidesstaatliche Versicherung

Napp, Juliane Sophie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

#### **Postnatale Hyponatriämie von Neugeborenen bei Präeklampsie und/oder HELLP-Syndrom in der Schwangerschaft**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.10.2017

Ort, Datum

Unterschrift